

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk F. W. Wulf  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol  
und deren Auswirkung auf die  
Reduktion postoperativer Schmerzen**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Sabine Peupelmann aus Kassel

Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 19.12.2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

<b>Dekan:</b>	<b>Herr Prof. Dr. H. Schäfer</b>
<b>Referent:</b>	<b>Herr Prof. Dr. L. Eberhart</b>
<b>Korreferent:</b>	<b>Frau Prof. Dr. K. Thieme</b>

Für meine Familie.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Schmerzdefinition .....	1
1.2	Notwendigkeit eines multimodalen Schmerzkonzeptes .....	3
1.3	Etoricoxib und Tapentadol.....	4
1.4	Fragestellungen und Ziele der Studie .....	7
<b>2</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>8</b>
2.1	Patientenrekrutierung.....	8
2.2	Patienten.....	8
2.3	Datenerfassung.....	9
2.4	Statistische Auswertung.....	12
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>15</b>
3.1	Operationsspektrum .....	15
3.2	Basisauswertung .....	17
3.3	Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol .....	18
3.4	Auswertung der Schmerzangaben.....	20
3.4.1	Unmittelbar postoperativer Schmerz .....	24
3.4.2	Schmerzen im Verlauf .....	26
3.4.3	Aktueller Schmerz .....	27
3.4.4	Analgetikaverbrauch.....	29
3.5	Auswertung des PPP33-Fragenbogens .....	30
3.5.1	Körperliche Beschwerden.....	30
3.5.2	Autonomie .....	32
3.5.3	Schmerzen .....	34
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>37</b>
4.1	Vergleich mit Ergebnissen der Literatur .....	37
4.1.1	Etoricoxib .....	38

4.1.2	Tapentadol .....	49
4.1.3	Geschlecht und Alter als prädiktive Faktoren für Schmerzen .....	55
4.2	Ergebnisdiskussion .....	56
4.3	Methodendiskussion .....	58
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>Summary .....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>70</b>
<b>10</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>71</b>
10.1	PPP33- Fragebogen.....	71
10.2	Dokumentationsbogen für die Patientenbefragung.....	72
10.3	Standards im Bereich HNO .....	73
10.4	Schmerzkonzept der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.....	74
10.5	Verzeichnis akademischer Lehrer .....	75
10.6	Danksagung .....	76

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
COX	Cyclooxygenase
CR	Controlled Release
HCl	Hydrochlorid
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
IASP	International Association for the Study of Pain
IR	Immediate Release
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
NARI	Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	Nichtsteroidale Antiphlogistika
NYHA	New York Heart Association
OIH	Opioidinduzierte Hyperalgesie
p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
SOP	Standard Operating Procedure
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
VAS	Visuelle Analogskala
WOMAC	Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index

# 1 Einleitung

Der Erfolg einer medizinischen Maßnahme hängt für Patienten von einer konsequenten Behandlung und Reduktion ihrer Schmerzen ab [14]. Studien zeigen, dass eine adäquate Schmerztherapie eine wesentliche Voraussetzung für eine rasche Genesung ist sowie für die Verminderung des postoperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos [2, 4, 6, 22, 31]. Des Weiteren gelten mittelstarke bis starke Schmerzen als Risikofaktor für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen [7, 29]. Eine adäquate Schmerzbehandlung verbessert die Lebensqualität von Patienten, erhöht die Heilungschancen und verkürzt die Behandlungsdauer [23].

## 1.1 Schmerzdefinition

Nach der *International Association for the Study of Pain* (IASP, Internationale Gesellschaft zur Erforschung des Schmerzes) ist Schmerz definiert als „unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache“ [20].

Der Schmerz als Empfindung besteht aus vielfältigen Wechselwirkungen zwischen biologischen, physischen und psychischen Faktoren (biopsychosoziales Schmerzkonzept) [23, 28]. Aus diesem Grund lässt sich Schmerz eher als eine subjektive Wahrnehmung definieren, die nicht allein durch neuronale Signale bestimmt wird, sondern eher ganzheitlich als eine Empfindung anzusehen ist, die über komplexe Vorgänge reguliert wird. Hierbei gilt es zu beachten, dass mit zunehmender Dauer der Schmerzen die psychischen Faktoren an Bedeutung gewinnen.

McGreevy illustriert in seiner Grafik (*siehe Abbildung 1*) patientenbezogene Faktoren für die Entstehung von Schmerzen [27]. Präoperativ fallen darunter psychologische Faktoren wie Ängstlichkeit, Depression, katastrophisierendes Denken, Traumata sowie Behinderungen. Auch genetische Faktoren, z. B. die Schmerzmodulation und Komorbiditäten wie Schlafstörungen, Adipositas und Stress, sind für das Auftreten postoperativer Schmerzen mitverantwortlich. Intra- und postoperativ überwiegen Faktoren wie Nervenverletzungen, Gewebeischämie, Operationstechniken und proinflammatorische Zustände. Als weitere Risiken für das Aufkommen postoperativer Schmerzen nennt McGreevy die Anästhesietechnik sowie die Bahnung von Schmerzen.

Im späteren postoperativen Verlauf spielen Hyperalgesie und Narbenbildung eine weitere Rolle für das Aufkommen und die Aufrechterhaltung von Schmerzen. Auch adjuvante Therapien und psychologische Faktoren wie Depression und katastrophisierendes Denken leisten einen Beitrag zum Persistieren postoperativer Schmerzen.

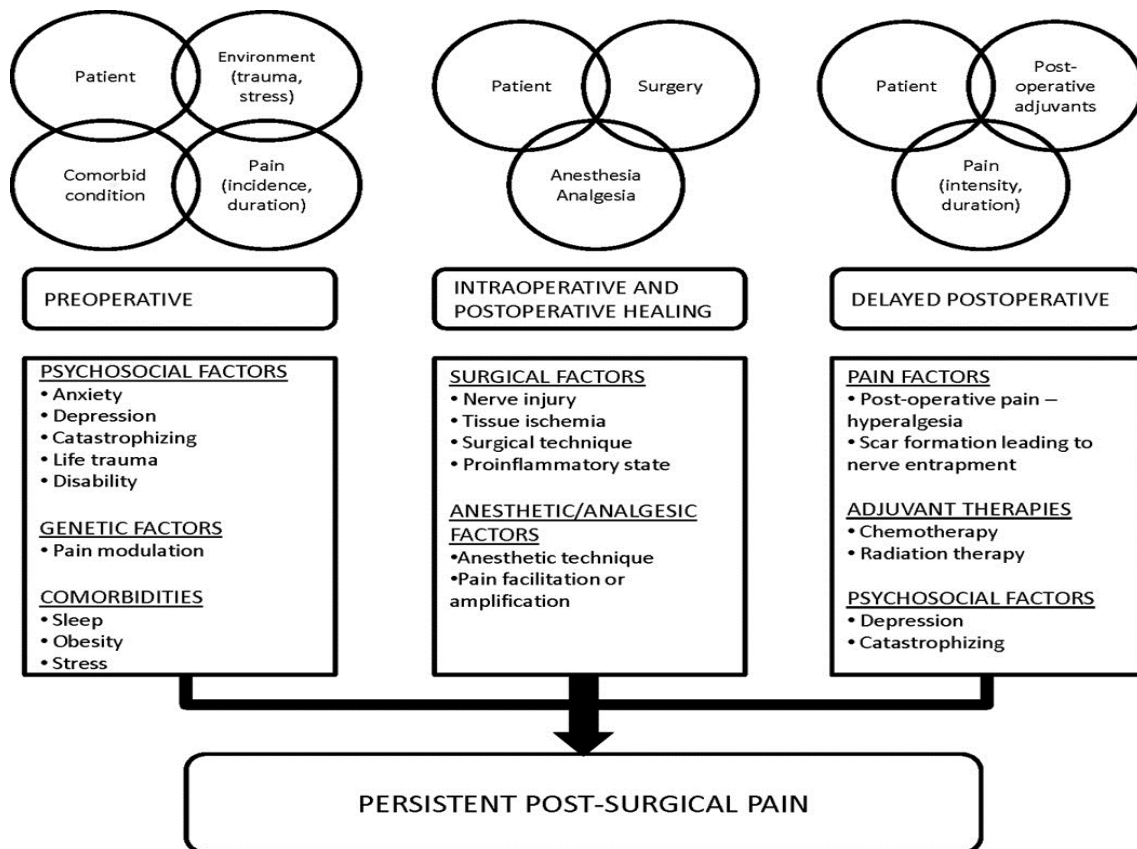


Abbildung 1: Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer Schmerzen [27].

Die vielfältigen Entstehungsmöglichkeiten von Schmerzen machen es daher notwendig, die ebenso zahlreichen Möglichkeiten der modernen Schmerztherapie optimal auf die Wünsche und Bedürfnisse der Patienten abzustimmen, um einer Persistenz von Schmerzen entgegenzuwirken.

Die zahlreichen Erkenntnisse führen zu der Annahme, dass durch eine präoperative Medikation mit dem Cyclooxygenase-2-Hemmer Etoricoxib und dem  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonist/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor Tapentadol eine postoperative Schmerzreduktion erzielt und somit die Lebensqualität der Behandelten gesteigert werden kann. Diese beiden Medikamente werden im Rahmen der Standard Operating Procedures (SOP) des Universitätsklinikums Marburg vor Operationen im Fachbereich der



Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde verabreicht. Vor dem Hintergrund einer Vielzahl zur Verfügung stehender Analgetika und zahlreicher Studien zur Schmerzmedikation im Rahmen von Operationen soll in dieser Arbeit evaluiert werden, ob die Kombination von einem Inhibitor der Cyclooxygenase 2 (COX 2) mit einem  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor eine effektive präoperative Medikation zur Reduktion postoperativer Schmerzen darstellt.

## **1.2 Notwendigkeit eines multimodalen Schmerzkonzeptes**

Eines der vorrangigen Ziele bei stationären Krankenhausaufenthalten im Rahmen einer Operation besteht darin, Schmerzen der Patienten zu lindern. Dies geschieht vorwiegend medikamentös mit der Unterstützung durch physikalische Verfahren. Im Jahre 1984 gründeten Flöter und Jungk das Schmerztherapeutische Kolloquium e. V., eine medizinische Fachgesellschaft für Schmerztherapie (heute: Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin). Diese setzt sich unter anderem für die Qualitätssicherung in der Schmerztherapie ein, ebenso für die Erstellung von Therapiestandards und die Weiterbildung auf den Gebieten der Schmerzdiagnostik und -therapie [42]. Die moderne Schmerztherapie besitzt aus medizinischer Sicht eine herausragende Bedeutung und ist darüber hinaus ein Teilgebiet der medizinischen Ethik, gleichzeitig verfolgt sie aber auch ökonomische Ziele und dient dem Image der Kliniken.

Verschiedene Autoren beschäftigen sich bereits mit diversen multimodalen Vorgehensweisen in der Schmerztherapie. Constantini et al. stellen fest, dass akuter postoperativer Schmerz ein kritisches Problem darstellt und dass ein multimodaler therapeutischer Ansatz die Effizienz der Schmerzkontrolle verbessert, während die Nebenwirkungen der einzelnen Methoden minimiert werden können [12].

White beschreibt die multimodale Analgesie als einen Versuch, postoperativen Schmerzen vorzubeugen, indem Patienten eine Kombination aus Opioid- und Nichtopioid-Analgetika erhalten, die unterschiedliche Wirkmechanismen im zentralen und peripheren Nervensystem besitzen. Das Ziel bestehe darin, die Verwendung von Opioiden zu reduzieren und somit deren Nebenwirkungen zu minimieren [40].

Bei einem multimodalen Konzept ist es sinnvoll, bereits präoperativ eine medikamentöse Schmerztherapie einzuleiten, um dem postoperativ aufkommenden Schmerz konsequent entgegenzuwirken [33, 43].

Intraoperativ werden Patienten zuverlässig durch eine tiefe Narkose von Schmerzen abgeschirmt. Hierbei besteht jedoch die Gefahr, dass es nach einmaliger Anwendung von Opioiden im Rahmen einer Operation zu einer opioidinduzierten Hyperalgesie (OIH) kommt. Eine Forschergruppe der Universität Wien hat festgestellt, dass dieses Paradoxon immer dann auftreten kann, wenn die Konzentration von Opioiden in einer Nervenzelle schnell absinkt. An die frei gewordenen Opioidrezeptoren können sich freie Kalziumionen binden, welche die Nervenzellen für einen langen Zeitraum erregen und Schmerzen fortbestehen lassen [5, 13].

Nach der Operation erhalten die Patienten je nach Bedarf weitere Schmerzmittel, um dem unangenehmen Sinneserlebnis entgegenzuwirken. Hierzu finden sich Empfehlungen in den S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ [32] sowie auch in den Konzepten zur Behandlung von Schmerzen des Universitätsklinikums Marburg, die eine Verwendung von Etoricoxib und Tapentadol vorsehen.

### **1.3 Etoricoxib und Tapentadol**

Etoricoxib stammt aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika. Das Medikament besitzt eine sehr geringe Anflutungszeit und hat seinen höchsten Wirkspiegel nach etwa einer Stunde erreicht. Bei einer biologischen Halbwertszeit von ungefähr 22 Stunden bietet dieses Präparat eine Alternative zu der sehr großen Auswahl von Nichtopioid-Analgetika verschiedener Wirkstoffgruppen (COX-2-Hemmer, nichtsteroidale Antiphlogistika, Pyrazolone), um in den ersten 24 Stunden nach einer Operation zuverlässig Schmerzen entgegenzuwirken [3, 37].

Die analgetischen und antiphlogistischen Eigenschaften von Etoricoxib beruhen auf der selektiven Hemmung der COX 2, die im Gegensatz zur COX 1 induzierbar ist. Diese bewirkt die Umwandlung von ungesättigten Fettsäuren und Arachidonsäure zu Prostaglandinen, die für die Entstehung von Schmerzen und Entzündungen verantwortlich sind. Die COX 2 ist unter anderem für die Bildung von Prostacyclin verantwortlich. Aufgaben dieses Stoffwechselproduktes sind die Vasodilatation sowie die Hemmung der Thrombozytenaggregation. Somit wird über eine Hemmung der COX 2 und der daraus folgenden Reduktion von Prostacyclin das Risiko für Koronarspasmen sowie für die Bildung von Thromben erhöht [19].

Etoricoxib wird oral verabreicht. Eine feste Anordnung als Bedarfsmedikation ermöglicht es dem Pflegepersonal, schnell und effektiv eine medikamentöse Behandlung von Schmerzen einzuleiten.

Absolute Kontraindikation für die Anwendung von Etoricoxib ist eine Allergie gegen Acetylsalicylsäure, NSAR oder Sulfonamide. Weitere Anwendungsbeschränkungen bestehen bei entzündlichen Darmerkrankungen, dem dritten Trimenon der Schwangerschaft sowie der Stillzeit, Herzinsuffizienz (NYHA II-V), peptischen Ulzerationen oder gastrointestinalen Blutungen, schweren Leberfunktionsstörungen sowie klinisch gesicherter koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulären Erkrankungen [3].

Im Rahmen eines multimodalen Ansatzes der Schmerztherapie wurde für die präoperative Gabe als zweites Medikament retardiertes Tapentadol gewählt, das einen von COX-2-Inhibitoren abweichenden dualen Wirkmechanismus aufweist und eine ähnliche Wirkdauer wie Etoricoxib besitzt.

Als Opioid-Analgetikum mit kurzer Anflutungszeit und einer Plasma-Halbwertszeit von 4 Stunden ist das Medikament ein Agonist am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor. Dieser findet sich in einer erhöhten Dichte im Thalamus, einem zentralen Umschaltzentrum für die Weiterleitung von Schmerzen vom peripheren in das zentrale Nervensystem. Die analgetische Potenz liegt bei 0,3 – 0,5. Damit ist die Opioidrezeptor-Affinität ca. 50-fach schwächer als im Vergleich zu Morphin. In Studien wird beschrieben, dass opioidtypische Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit und Müdigkeit sowie das Abhängigkeitspotential deutlich geringer ausgeprägt sind [1, 21, 41].

Tapentadol wirkt zudem als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor (NARI). Aufgrund der verminderten Aufnahme in die Präsynapse verbleibt mehr Noradrenalin im synaptischen Spalt, sodass über absteigende, hemmende Bahnen der analgetische Effekt des Neurotransmitters ausgenutzt wird [38].

Tapentadol darf nicht angewendet werden bei einer ausgeprägten Atemdepression, akutem oder starkem Asthma bronchiale, Hyperkapnie, paralytischem Ileus sowie einer akuten Intoxikation durch Alkohol, Hypnotika, zentral wirksame Analgetika oder psychotropen Substanzen [21].

Die Gabe von Etoricoxib und Tapentadol bewirkt so bereits vor der Operation eine Hemmung bei der Entstehung und Bewusstwerdung von Schmerzen auf supraspinaler, spinaler und peripherer Ebene.

Die sich aktuell in Überarbeitung befindliche S3-Leitlinie zur „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ schlägt bei der Behandlung mittelstarker bis starker Schmerzen die kombinierte Gabe eines Opioid-Analgetikums mit einem Nichtopioid-Analgetikum vor. Außerdem rät die Leitlinie zur Bereithaltung von Stufenschemata zur individuellen, effektiven und schnellen Schmerztherapie. Dabei sollen die interindividuellen Unterschiede in Schmerzerleben, Schmerzstärke und Analgetikabedarf einzelner Patienten berücksichtigt und innerhalb standardisierter Therapieschemata festgehalten werden [32] .

Das Universitätsklinikum Marburg ist ein schmerzzertifiziertes Haus. Hieraus ergibt sich der besondere Anspruch, der Erwartung von Patienten gerecht zu werden, möglichst wenig Schmerzen während einer Behandlung zu erleiden.

Im Rahmen der SOP des Universitätsklinikums Marburg wird daher im Zentral-OP B seit März 2012 eine feste Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol angewandt. Im Anhang (*siehe 10.3*) ist das Schmerzkonzept der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde zu finden, das in Zusammenarbeit mit der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie entwickelt wurde. Hier wird eine Basismedikation bei postoperativen Schmerzen mit 90 mg Etoricoxib vorgesehen, was der Tageshöchstdosis entspricht. Außerdem existieren in der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie Standardvorgehensweisen, die perioperativ umgesetzt werden sollen (*siehe 10.4*). Hier wird zu einer präoperativen oralen Gabe von Etoricoxib geraten.

Es gilt zu beachten, dass die SOP, die Etoricoxib und Tapentadol als Prämedikation vorgeben, nicht konsequent bei jedem Patienten umgesetzt werden. Dies resultiert daraus, dass die Standardvorgehensweisen zwar als Leitlinien für Ärzte und Pflegepersonal dienen, jedoch lediglich als Handlungsempfehlungen aufzufassen sind und somit Raum für individuelle Therapieentscheidungen lassen. So kann auf individuelle Bedürfnisse der Patienten flexibel eingegangen werden. Das gesamte Vorgehen wird auf Wünsche, Erwartungen und Vorerkrankungen optimal abgestimmt.

## 1.4 Fragestellungen und Ziele der Studie

Afilalo et al. kommen zu dem Ergebnis, dass eine insuffiziente Behandlung von Schmerzen in vielen Bereichen weit verbreitet ist [1]. Im Interesse der Patienten sowie im Rahmen der Qualitätssicherung gilt es, dies zu vermeiden. Eine konsequente Evaluation der Zufriedenheit und der Schmerzangaben von Patienten dient der Weiterentwicklung effektiver Regime in der Schmerztherapie und trägt wesentlich zum Erfolg der Behandlung bei. Zudem werden Standardvorgehensweisen überprüft und bei Bedarf aktuellen Erkenntnissen angepasst, um eine qualitativ hochwertige Versorgung der Patienten zu gewährleisten.

Deshalb sollen im Rahmen der Dissertation zwei Fragestellungen untersucht werden:

Kommt es nach einer Prämedikation mit 90 mg Etoricoxib und 100 mg Tapentadol zu einer signifikanten Reduktion von postoperativen Schmerzen im Vergleich zu keiner Prämedikation?

Trägt die präoperative Einmalgabe von Etoricoxib und Tapentadol, verglichen mit keiner Einnahme einer präoperativen Schmerzmedikation, zur Verbesserung der perioperativen Lebensqualität und des Wohlbefindens der Patienten bei?

Um die genannten Parameter zu operationalisieren, wurden zwei Messinstrumente verwendet (*siehe Methodenteil 2.3*). Die Schmerzbefragung fand mit Hilfe der numerischen Ratingskala (NRS) statt. Um das Wohlbefinden der Behandelten zu analysieren, wurde der PPP33-Fragebogen [15] genutzt, der im Universitätsklinikum Marburg als Routinebefragungsinstrument im Rahmen von Operationen dient.

## **2 Methoden**

### **2.1 Patientenrekrutierung**

Das Kollektiv der Befragten besteht aus Patienten, die im Untersuchungszeitraum von April 2012 bis Juli 2013 in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Marburg versorgt wurden. Die Befragungen fanden innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach den Operationen an den Krankenbetten auf den Stationen 121 und 231 statt.

### **2.2 Patienten**

Einschlusskriterien:

- Operation im Fachgebiet der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
- 24 bis 48 Stunden postoperativ
- Vollendung des 18. Lebensjahres
- Vorhandene kognitive Fähigkeit zum Bearbeiten des PPP33- Fragebogens
- Teilnahmebereitschaft.

Ausschlusskriterien:

- Mangelnde geistige Leistungsfähigkeit
- Mangelnde Deutschkenntnisse
- Erhebliche Schwere der Erkrankung (z. B. Zustand nach Tracheotomie)
- Sedierung.

Im Rahmen jeder Operation findet ein Vorgespräch mit einem Anästhesisten statt. So ist dieser in der Lage, das Narkoserisiko für den Patienten anhand dessen Vorerkrankungen und der durchzuführenden Operation einzuschätzen sowie die Art der Narkose zu planen. Die notwendigen Medikamente, die ein Patient vor einem Eingriff erhalten soll, werden zu diesem Zeitpunkt verordnet (sog. „Prämedikation“).

Aufgrund der Tatsache, dass ein Teil der Behandelten Etoricoxib und/oder Tapentadol als präoperative Medikation erhielt und ein anderer Teil nicht, ließen sich zwei Gruppen bilden. Somit konnte anhand der postoperativ angegebenen Schmerzwerte der Patienten erhoben werden, inwieweit der Erhalt der Prämedikation zur Verringerung von Schmerzen führte.

Die übrigen Patienten, die nicht mit Etoricoxib und/oder Tapentadol behandelt wurden, erhielten präoperativ ein Benzodiazepin (Midazolam oder Clorazepat). Wurde kein Medikament vor der Operation eingenommen, erhielten die Behandelten intraoperativ 2,5 g Metamizol und bei Bedarf Piritramid intravenös im Aufwachraum.

Die Verordnung der Medikamente liegt im Ermessen des jeweiligen Arztes, der das Aufklärungsgespräch durchführt, wodurch die Vergleichbarkeit der Daten eingeschränkt wird. Ebenso wird der Vergleich der Ergebnisse durch die abweichenden zu erwartenden postoperativen Schmerzintensitäten erschwert.

## 2.3 Datenerfassung

Zunächst wurden anhand des Operationsplanes Informationen darüber eingeholt, welche Patienten am Vortag operiert worden sind. So wurde ein Zeitintervall von mindestens 24 Stunden zwischen Operation und Befragung eingehalten. Das Alter und das Geschlecht des Patienten sowie die Medikamente, die dieser zur Prämedikation erhielt, wurden dokumentiert (*siehe Dokumentationsbogen im Anhang*).

Bei ungefähr einem Drittel der Patienten wurde die Art der Operation, die auf dem Anästhesieprotokoll vermerkt war, in die Datenerhebung mit aufgenommen. Dadurch entstand ein Überblick über die durchgeführten Behandlungen.

Im Patientenzimmer fand eine Aufklärung darüber statt, dass im Rahmen einer Studie eine Befragung bezüglich postoperativer Schmerzen sowie des allgemeinen Wohlbefindens durchgeführt wird. Nach ihrer Zustimmung wurden die Behandelten zunächst zu ihren Schmerzen befragt.

Der Teil der Schmerzbefragung gliederte sich in drei Abschnitte:

- Schmerzen unmittelbar nach Erwachen aus der Narkose
- Schmerzen in den vergangenen 24 bis 48 Stunden bis zur Befragung (im Folgenden als „Schmerzen im Verlauf“ bezeichnet)
- aktuelle Schmerzen zum Zeitpunkt der Befragung.

Zur Erfassung wurde die NRS verwendet. Dabei konnten die Patienten ihren subjektiv empfundenen Schmerz anhand der Zahlen Null bis Zehn einschätzen. Null bedeutet keine Schmerzen, ein Zahlenwert von zehn charakterisiert den stärksten vorstellbaren Schmerz. Die vom Befragten angegebenen Werte wurden auf dem Dokumentationsbogen notiert.

Im Anschluss an die Schmerzbefragung erhielten die Patienten den PPP33-Bogen [35], worin sie in 33 Items zu ihrem Wohlbefinden im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes befragt wurden. Der Patientenfragebogen wurde im Jahr 2003 von der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Philipps-Universität Marburg sowie der Klinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg entwickelt, um ein standardisiertes, patientenorientiertes und fächerübergreifendes Befragungsinstrument für die Beurteilung der perioperativen Phase zu schaffen [15].

Die Items beziehen sich auf folgende acht Dimensionen, d. h. Themengebiete, die mehrere inhaltlich eng korrespondierende Einzelfragen zusammenfassen:

- Information (Items 1 – 6 und 12): spiegeln den Grad und die Qualität der Informationsübermittlung im Rahmen der Operationsvorbereitung wider, wobei hier nicht zwischen der operativen und der anästhesiologischen Informationsübermittlung unterschieden wird.
- Patientenautonomie (Items 9 – 11, 18, 19, 25): bilden die Wiedererlangung einfacher Fähigkeiten ab, die essenziell für die Rückgewinnung eines autonomen Zustandes sind.
- Kommunikation (Items 26 – 31): geben in erster Linie die Qualität der Interaktion und Kommunikation mit dem ärztlichen und Pflegepersonal wider.
- Körperliche Beschwerden (Items 16, 17, 20 – 22): diese Items informieren über das Ausmaß der körperlichen Beschwerden (mit Ausnahme von Schmerzen, die eine eigene Dimension ergeben).
- Schmerzen (Items 13 – 15): drücken das Ausmaß der Belastung durch Schmerzen nach einer Operation aus sowie die Beeinträchtigung durch ein globales Schwäche- und Erschöpfungsgefühl.
- Ruhe/Regeneration (Items 23, 24): beleuchten die Möglichkeiten für den Patienten, nach der Operation in einem ruhigen Umfeld zu regenerieren.
- Angst (Items 7, 8): fokussieren Ängste und Sorgen im Vorfeld von Operationen und das häufig mit Angst und Anspannung einhergehende präoperative Kältegefühl.
- Hotelleistungen (Items 32, 33).

Der Originalbogen ist im Anhang zu finden.



Der PPP33-Fragebogen enthält folgende Antwortmöglichkeiten auf einer vierstufigen Likert-Skala:

- Trifft nicht zu/trifft nie zu      1 Punkt
- Trifft eher weniger zu            2 Punkte
- Trifft weitgehend zu               3 Punkte
- Trifft voll zu/trifft immer zu    4 Punkte.

Die Likert-Skala stellt ein Verfahren zur Messung persönlicher Einstellungen dar, wobei die Skalen aus mehreren Items bestehen. Diese bestehen aus Aussagen, welchen die Befragten auf einer vorgegebenen mehrstufigen Antwortskala mehr oder weniger zustimmen oder die sie ablehnen können. Die Punktwerte der einzelnen Antworten werden ungewichtet addiert und ergeben so den Wert der Skala.

Die Antworten wurden in der Datenbank mit den Werten 1 bis 4 festgehalten. Hierbei mussten die negativ formulierten Items 7, 8, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21 und 22 bei der Addition von Fragewerten umcodiert werden. Dies bedeutet:

- Aus 4 Punkten wurde                1 Punkt
- Aus 2 Punkten wurden               3 Punkte
- Aus 2 Punkten wurden               3 Punkte
- Aus 1 Punkt wurden                 4 Punkte.

Beispiele für negative Formulierungen:

Frage 8: Ich habe vor oder nach dem Eingriff gefroren oder gezittert.

Frage 17: Ich hatte nach dem Eingriff großen Durst, durfte aber nichts trinken.

Damit entsprach ein höherer Wert einem positiveren Testergebnis und es war möglich, mehrere positive sowie negativ formulierte Items in einer Dimension zusammenzufassen, wodurch die Auswertung erleichtert wurde.

Die Teilnehmer sollten den Fragebogen allein ausfüllen. So wurde eine Unbefangenheit in ihrem Antwortverhalten gefördert und ein *Social-Desirability-Bias* (Soziale-Erwünschtheit-Störfaktor) konnte vermindert werden. Die Befragten sollten sich durch die Anwesenheit des Untersuchers nicht dazu gedrängt fühlen, in eine bestimmte, sozial erwünschte Richtung zu antworten – ungeachtet dessen, ob dieser Vorgang bewusst oder unbewusst stattfindet.

Patienten, die körperlich nicht in der Lage waren, die Fragen allein zu bearbeiten, wurde eine Unterstützung durch den Untersucher oder anwesende Angehörige angeboten.

Nachdem die Patienten den Bewertungsbogen ausgefüllt hatten, bestand im Anschluss noch die Möglichkeit, Unklarheiten bezüglich der Formulierungen der Fragen zu beseitigen und gegebenenfalls offene Fragen noch zu beantworten.

Fehlten weiterhin Beantwortungen, wurden diese um den Durchschnittswert der Angaben aller anderen Patienten vervollständigt.

Des Weiteren wurde registriert, ob die Patienten innerhalb der letzten 24 bis 48 Stunden Schmerzmedikamente erhielten. Hier wurden Darreichungsform, Dosierung sowie Zeitpunkt der Applikation in die Erhebung aufgenommen.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Nach Zusammenstellung der erforderlichen Daten erfolgte die Eingabe folgender Parameter in eine Microsoft-Access-Datenbank (Microsoft Corporation, 2012):

- Narkoseprotokollnummer (entspricht der Nummer des PPP33-Bogens)
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Operationsindikation
- Datum der Narkose
- Anlegedatum (entspricht dem Datum der Befragung)
- Prämedikation
- Ereignis (entspricht der Schmerzangabe, gegliedert in die drei o. g. Zeitpunkte)
- Behandlung, Dosis, Applikation (postoperative Schmerzmedikation)
- Werte des PPP33-Fragebogens.

Anhand der Datenbank wurde anschließend eine Microsoft-Excel-Tabellenübersicht mit den erhobenen Werten entworfen. Mittels verschiedener Tabellenabfragen erfolgte eine statistische Auswertung der Daten.

Um eine Anpassung der Werte bezüglich der großen Altersspanne der Patienten beider Behandlungsgruppen vorzunehmen und die Ergebnisse vergleichen zu können, wurde eine multivariate statistische Auswertung mit Hilfe der Software JMP, Version 8 (2009) des SAS-Institutes durchgeführt.

Bei der Anwendung des multivariaten Verfahrens werden mehrere statistische Variablen zugleich analysiert mit dem Ziel, Zusammenhänge bzw. Abhängigkeitsstrukturen aufzudecken. Die in einem Datensatz enthaltene Anzahl der Variablen soll im Zuge der Auswertung soweit zusammengefasst werden, wie sichergestellt werden kann, dass keine darin enthaltenen Informationen eingebüßt werden.

In der vorliegenden Auswertung wurden die Variablen Alter, Geschlecht sowie Erhalt bzw. Nichterhalt von Etoricoxib und Tapentadol verwendet.

Die multivariate Analyse erbrachte Ergebnisse bezüglich des unmittelbar postoperativen Schmerzes sowie der Schmerzen im Verlauf des Aufenthaltes und zum aktuellen Befragungszeitpunkt.

Des Weiteren folgten Angaben zur benötigten postoperativen Schmerzmedikation. Hierbei wurden Opioide anhand ihrer relativen Potenz auf Morphin-Äquivalent umgerechnet.

*Tabelle 1: Relative Potenz der Opioide im Vergleich zu Morphin (Analgetische Potenz = 1).*

<b>Opioid</b>	<b>Faktor</b>
Piritramid	0,7
Tilidin	0,1 – 0,2

Nichtsteroidale Antiphlogistika wurden mit der folgenden Äquivalenzumrechnung normiert. Aus diesen Werten wurde der kumulative Analgetikabedarf berechnet.

*Tabelle 2: Umrechnungsfaktoren für die Normierung nichtsteroidaler Antiphlogistika.*

<b>Analgetikum</b>	<b>Faktor</b>
Etoricoxib 60 mg	2,5
Etoricoxib 120 mg	5
Ibuprofen 400 mg	1
Metamizol 1000 mg	2,5
Paracetamol 1000 mg	1

Leiden Patienten unter Schmerzen, sind diese oftmals mit weiteren körperlichen Beschwerden verbunden. Ebenso kommt es aufgrund von Operationen zu Einbußen der Autonomie während des Krankenhausaufenthaltes. Deshalb wurden ergänzend noch folgende Dimensionen betrachtet: *Körperliche Beschwerden*, *Autonomie der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes* sowie die Dimension *Schmerz*. Ausgewählte Fragen aus dem PPP33-Fragebogen wurden entsprechend dieser Kategorien summiert und mit Hilfe des multivariaten Verfahrens ausgewertet.

Körperliche Beschwerden: Fragen 16, 17, 20, 21, 22.

Autonomie: Fragen 9, 10, 11, 18, 19, 25.

Schmerzen: Fragen 13, 14, 15.

Für die multivariate statistische Auswertung wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Operationsspektrum

Für die Erhebung der Daten wurden Patienten der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Marburg ausgewählt. Dementsprechend beschränkte sich die Hauptlokalisation der Schmerzen auf den Kopf-Hals-Bereich. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über das Spektrum der am häufigsten durchgeführten Operationen gegeben:

- ca. 50 % Nasenoperationen, darunter
  - Nasenmuschelreduktion
  - Nasennebenhöhlen-Operation
  - Septumplastik
- ca. 10 % Tonsillektomie und Adenotomie
- ca. 10 % Panendoskopie
- ca. 5 % Tympanoplastik
- ca. 5 % Laserbehandlungen verschiedener Strukturen sowie diagnostische Probenentnahmen.

Seltenere Eingriffe waren:

- Mikrolaryngoskopie
- Parotidektomie
- Lymphknotenentfernung
- Zystenentfernung
- Lappenplastik
- Versorgung von Hämangiomen und anderer Malformationen
- Cochleaimplantate.

Die verschiedenen Eingriffe gehen mit unterschiedlichen postoperativen Schmerzintensitäten einher. Dies gilt es bei der Auswertung der angegebenen Schmerzwerte zu berücksichtigen.

Die S3-Leitlinien der AWMF zur „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ enthalten in ihrer Tabelle 4.1.1 [32] die folgende Einschätzung der zu erwartenden Schmerzintensitäten bei HNO- und MKG-Eingriffen (*siehe Tabelle 3*). Bei dem größten Teil der Befragten wurde eine Operation durchgeführt, bei der die zu erwartende Schmerzintensität anhand dieser Übersicht als gering einzustufen war.

Tabelle 3: HNO- und MKG-Eingriffe und zu erwartende Schmerzintensitäten.

Operation	Zu erwartende Schmerzintensität
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kleine Eingriffe an den Weichteilen des Gesichts, der Mundhöhle, des oberen Aerodigestivtraktes und des Halsbereiches (z. B. diagnostische Lymphknotenentnahme)</li> <li>– Endoskopien des oberen Aerodigestivtraktes</li> <li>– Laserchirurgische Eingriffe im Gesicht, der Mundhöhle und im Kehlkopf</li> <li>– Operationen im Bereich der Nase und der Nasennebenhöhlen, Frontobasiseingriffe</li> <li>– Mittelohreingriffe, Felsenbeinchirurgie</li> </ul>	Gering
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dentoalveoläre Operationen</li> <li>– Größere Eingriffe an den Gesichtsweichteilen (lokale und regionale Lappenplastiken, Glandektomien der großen Kopfspeicheldrüsen)</li> <li>– Eingriffe der ästhetischen Gesichtschirurgie (Profilplastiken, Facelift usw.)</li> </ul>	Mittel
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Endopharyngeale Operationen (z. B. Tonsillektomie, Tumorresektionen)</li> <li>– Größere Eingriffe Halsweichteile wie funktionelle und radikale Neck Dissection oder Laryngektomie</li> <li>– Größere tumorchirurgische Eingriffe im Bereich des Kiefer- und Gesichtsskeletts</li> <li>– Traumatologische Eingriffe bei frontomaxillären, Mittelgesichts- und Unterkieferfrakturen</li> <li>– Umstellungsosteotomien und kraniofaziale Eingriffe</li> <li>– Spaltung großer entzündlicher Weichteilprozesse (Abszesse, Phlegmonen)</li> <li>– Korrekturen größerer angeborener oder erworbener Weichteil- und Knochendefekte im HNO- und MKG-Bereich.</li> </ul>	Hoch

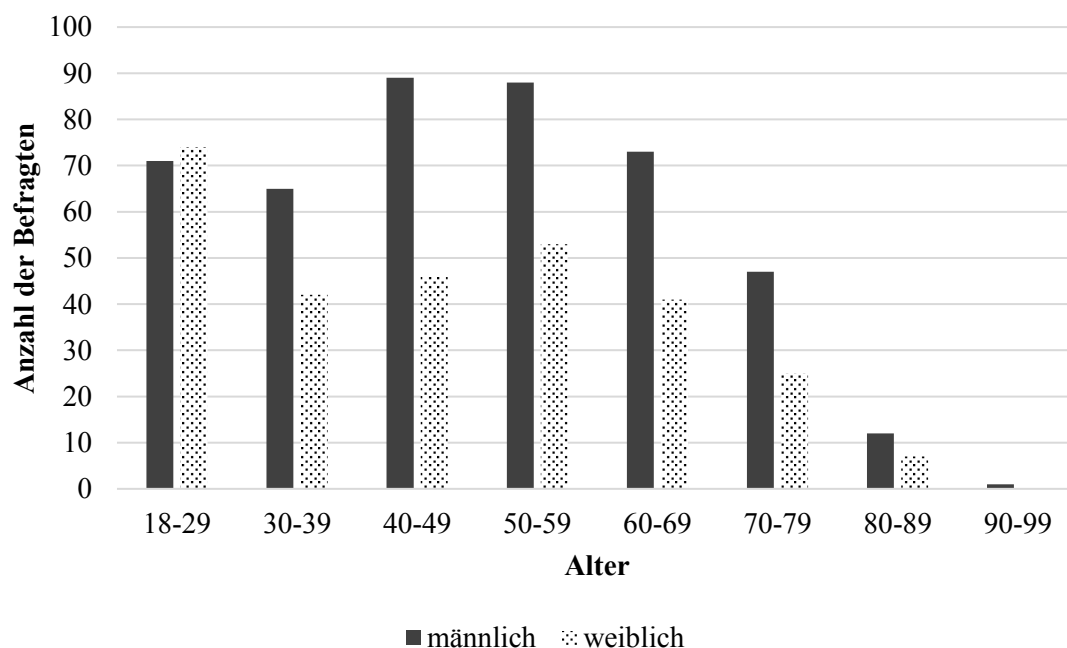
### 3.2 Basisauswertung

Bei 734 befragten Patienten ergeben sich 734 vollständige Datensätze.

Es zeigen sich folgende Verteilungen im Patientenkollektiv: Der jüngste Patient ist 18 Jahre alt und der älteste 92 Jahre. Der Median liegt bei einem Alter von 48 Jahren. Es haben 446 Männer (61 %) sowie 288 Frauen (39 %) an der Befragung teilgenommen.

Um eine bessere Übersicht zu erhalten, werden die Patienten in 8 Altersgruppen eingeteilt, wobei der männliche und der weibliche Anteil gesondert dargestellt werden. Der Hauptanteil männlicher Patienten befindet sich im Alter zwischen 40 und 69 Jahren. Die weiblichen Patienten sind durchschnittlich jünger. Die größte Anzahl befindet sich im Alter zwischen 18 und 29 Jahren.

Die sich ergebende Verteilung ist in folgender Grafik abgebildet:



*Abbildung 2: Altersverteilung männlicher und weiblicher Patienten. Abszisse: Alter der Patienten in Jahren. Ordinate: Anteil männlicher und weiblicher Patienten.*

### 3.3 Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol

Um der Frage nach einer Reduktion postoperativer Schmerzen nach Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol nachzugehen, werden die Patienten in zwei Kollektive eingeteilt, je nachdem, ob sie eine Prämedikation mit Etoricoxib und/oder Tapentadol erhalten haben oder nicht.

315 Patienten erhielten 90 mg Etoricoxib und 100 mg Tapentadol.

328 Patienten erhielten nur 90 mg Etoricoxib.

335 befragte Personen erhielten 100 mg Tapentadol.

Es ergibt sich eine Gesamtzahl von 643 Patienten, die 90 mg Etoricoxib erhalten haben.

Insgesamt 650 Patienten erhielten 100 mg Tapentadol.

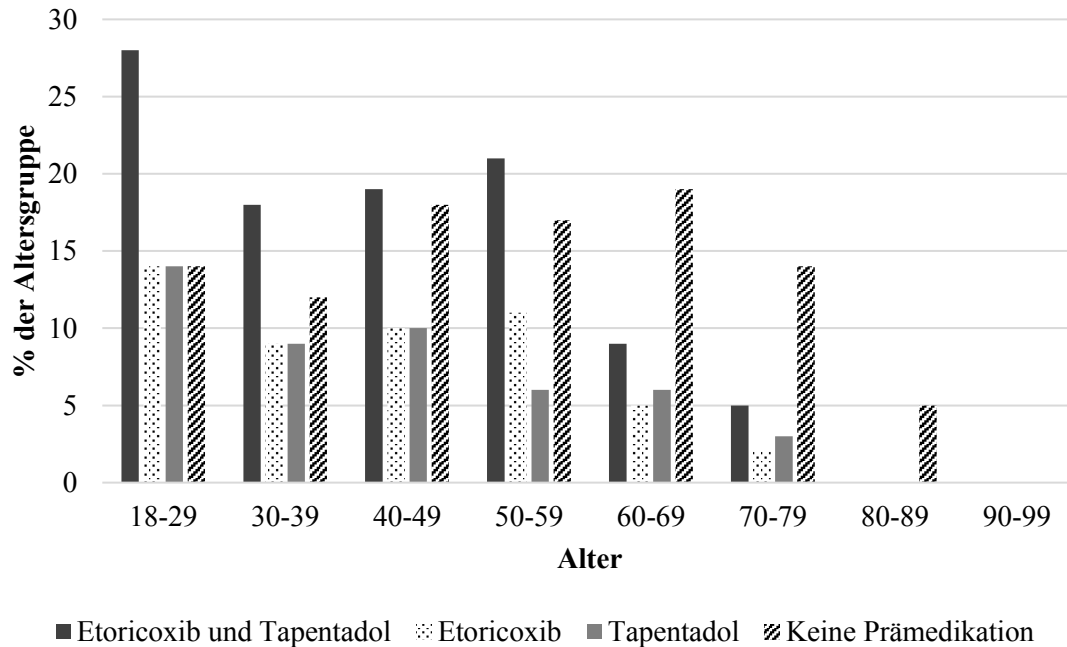
386 Personen erhielten keine Prämedikation.

*Tabelle 4: 4-Felder-Tafel über den Erhalt der Prämedikation/keiner Prämedikation.*

	Tapentadol erhalten	Tapentadol nicht erhalten	
Etoricoxib erhalten	315 Patienten	328 Patienten	$\Sigma$ 643
Etoricoxib nicht erhalten	335 Patienten	386 Patienten	$\Sigma$ 721
	$\Sigma$ 650	$\Sigma$ 714	



Auch hier erfolgt zur besseren Übersicht eine Einteilung in Altersgruppen sowie in die erhaltene Medikation:



*Abbildung 3: Anteil der Patienten, die Etoricoxib und/oder Tapentadol oder keine Prämedikation erhielten.*

*Abszisse: Alter der Patienten. Ordinate: Prozentualer Anteil der Patienten, die das entsprechende Medikament erhielten.*

Es zeigt sich, dass hauptsächlich jüngere Patienten bis zu einem Alter von etwa 60 Jahren mit Etoricoxib *und* Tapentadol prämediziert worden sind. Die meisten Behandelten (28 %) befanden sich im Alter zwischen 18 und 29 Jahren. Weniger als 15 % der Patienten erhielten Etoricoxib *oder* Tapentadol als einziges präoperatives Medikament. Ebenfalls festzustellen ist, dass vor allem ältere Patienten ab etwa 50 Jahren *keine* präoperative Medikation erhielten.

### 3.4 Auswertung der Schmerzangaben

Im Weiteren erfolgt die Auswertung der Daten im Hinblick auf die Kernfrage der vorliegenden Dissertation: Hat bei Patienten, die eine Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol erhalten haben, eine signifikante Reduktion der postoperativen Schmerzen stattgefunden?

Die Patienten sind zu ihren Schmerzen zu drei verschiedenen Zeitpunkten befragt worden: zunächst zum postoperativen Schmerz unmittelbar nach dem Aufwachen aus der Narkose, dann im Verlauf der 24 bis 48 Stunden nach der Operation sowie letztlich zum aktuellen Schmerz bezüglich des Operationsgebietes. Die Angabe des jeweiligen Wertes erfolgt mit Hilfe der numerischen Ratingskala. Hier ergeben sich folgende Mittelwerte:

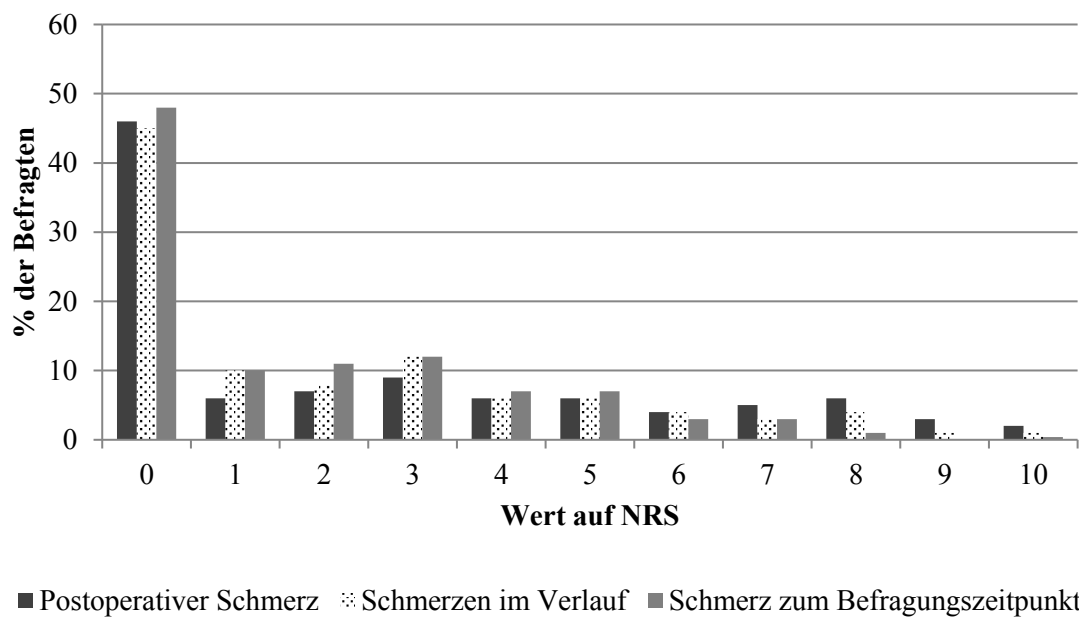
*Tabelle 5: Schmerzangaben zu definierten Zeitpunkten.*

	Schmerz postoperativ	Schmerz im Verlauf	Schmerz aktuell
Mittelwert	2,53	2,13	2
Standardabweichung	$\pm 3,01$	$\pm 2,64$	$\pm 2,15$
Median	1	1	1
25 %-Perzentile	0	0	0
75 %-Perzentile	5	4	3

Zusammengefasst resultiert daraus zu allen drei Zeitpunkten ein Gesamtmittelwert von 2,12 mit einer Standardabweichung von  $\pm 2,25$ .

Hierbei gilt es zu beachten, dass Schmerzen von 0 bis 2 auf der NRS als leicht gelten und daher klinisch nicht relevant sind. Eine Behandlung der Schmerzen kann unterbleiben, bzw. eine stattfindende Schmerztherapie kann fortgeführt werden. Ab einem Wert von 3 sollte eine Schmerzmedikation begonnen oder an die Beschwerden angepasst werden.

Im folgenden Diagramm werden die prozentualen Häufigkeiten der Schmerzangaben – ungeachtet des Alters auf der NRS – zu den drei Befragungspunkten aufgezeigt. Es zeigt sich, dass ca. 45 % der Patienten frei von postoperativen Schmerzen waren (Wert auf NRS = 0). Für die Schmerzen im Verlauf von 24 bis 48 Stunden bis zum Befragungszeitpunkt sowie den Schmerz zum aktuellen Befragungszeitpunkt zeigt sich ebenfalls, dass über 40 % der Patienten unter keinen Schmerzen litten. Weniger als 15 % der Befragten litten unter Schmerzen, die sich zwischen den Werten 1 und 10 auf der NRS bewegten.



*Abbildung 4: Prozentualer Anteil einzelner Schmerzangaben auf der NRS. Abszisse: Schmerzwerte auf der NRS. Ordinate: Prozentualer Anteil der Patienten, die entsprechende Schmerzangabe äußerten.*

Im Weiteren erfolgt eine Betrachtung der Werte unter Aufteilung in die oben genannten Altersgruppen.

Von generellem Interesse ist, wie viel Prozent der Patienten nach Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol im Vergleich zur Gruppe ohne Medikation Schmerzen größer 0 auf der NRS angeben. Hier ergibt sich folgende Verteilung:

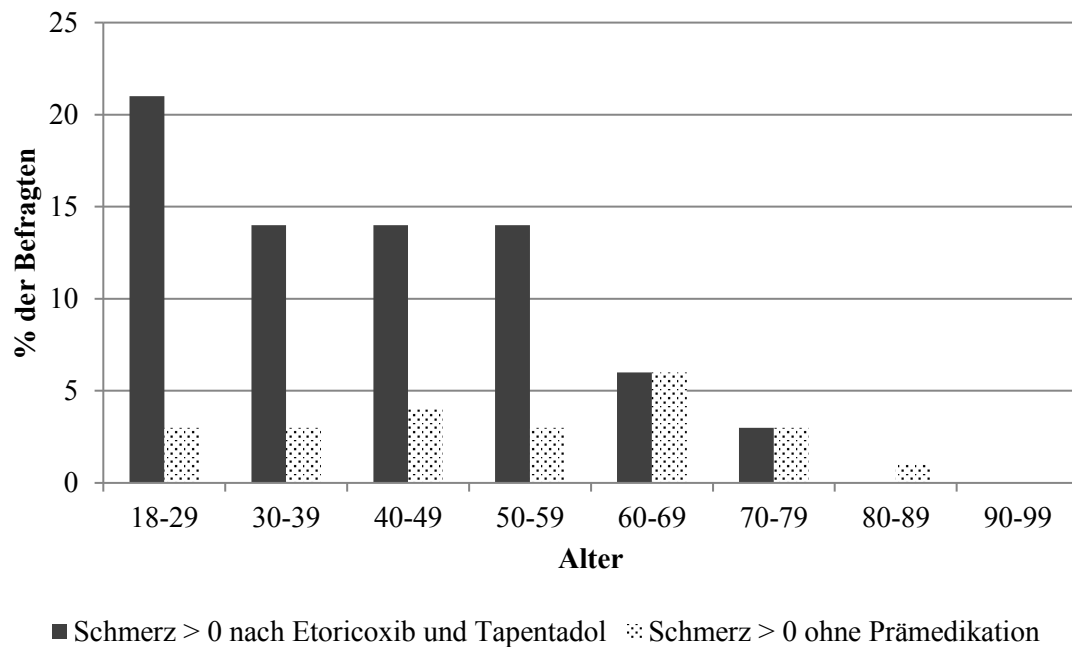


Abbildung 5: Schmerzangaben > 0 nach Erhalt einer Prämedikation und ohne Prämedikation.

Abszisse: Alter der Patienten. Ordinate: Prozentualer Anteil der Patienten mit einer Schmerzangabe > 0.

Zu untersuchen ist außerdem, wie viel Prozent der Patienten unter Schmerzen litten, die stärker als 3 auf der NRS angegeben wurden und somit behandlungsbedürftig waren. Die folgende Abbildung zeigt die sich ergebende Verteilung:

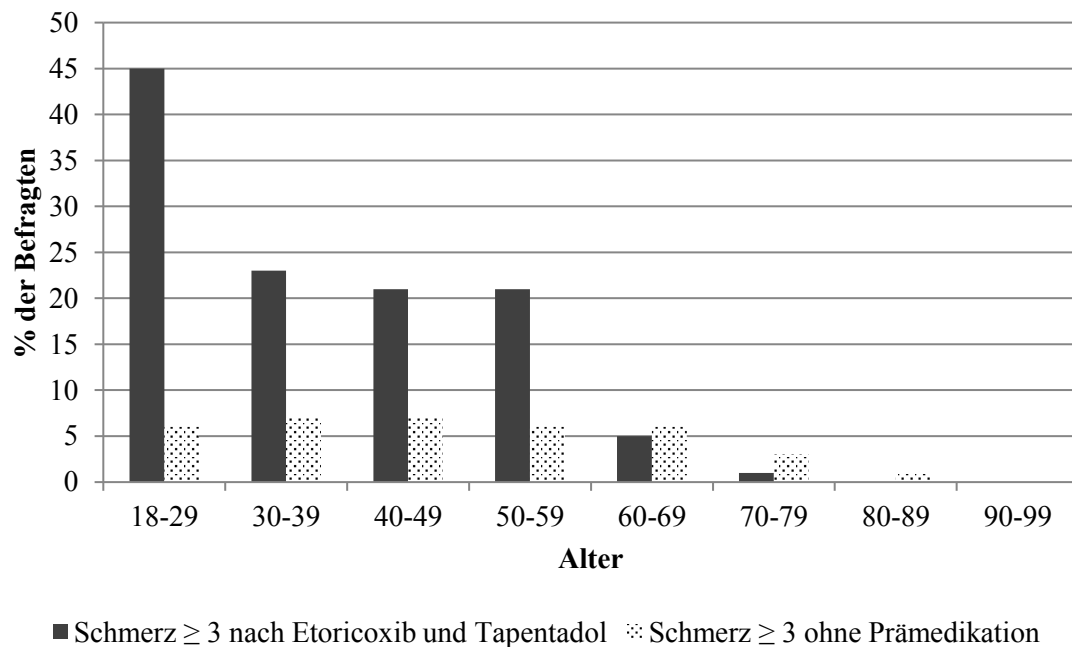


Abbildung 6: Schmerzangaben  $\geq 3$  nach Erhalt einer Prämedikation und ohne Prämedikation.

Abszisse: Alter der Patienten. Ordinate: Prozentualer Anteil der Patienten mit Schmerzangabe  $\geq 3$ .

Es zeigt sich, dass vorwiegend junge Patienten (45 % der 18 – 29jährigen) trotz Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol postoperative Schmerzen oberhalb des als behandlungsbedürftig geltenden Wertes von 3 angeben.

Anhand eines multivariaten Verfahrens werden nun die statistischen Variablen *Alter*, *Geschlecht* sowie *Prämedikation/keine Prämedikation* zugleich analysiert. Das Ziel besteht darin, Zusammenhänge bzw. Abhängigkeitsstrukturen zwischen den Variablen mit Hilfe der statistischen Analyse aufzudecken.

### 3.4.1 *Unmittelbar postoperativer Schmerz*

Die Patienten sollten 24 bis 48 Stunden nach der Operation einen Wert auf der NRS für den ersten erinnerlichen Schmerz nach dem Aufwachen aus der Narkose angeben. Anhand der Analyse ergibt sich mit einem p-Wert von 0,0006 eine signifikante Reduktion der unmittelbar postoperativ empfundenen Schmerzen nach einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol.

Auf der Abszisse in *Abbildung 7* sind die drei Variablen Alter, Geschlecht sowie Erhalt der Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol aufgetragen. Die Ordinate zeigt die Schmerzwerte auf der numerischen Ratingskala von 0 bis 10. Es zeigt sich mit Hilfe der multivariaten Auswertung, dass das Alter ein prädiktiver Faktor für die Intensität des postoperativ empfundenen Schmerzes ist. Niedrigeres Alter ist mit stärker empfundenen Schmerzen assoziiert. Ältere Patienten gaben geringere Werte für die postoperativ empfundenen Schmerzen auf der NRS an. Wie auf dem Pareto-Diagramm der transformierten Schätzer (*Abbildung 8*) erkennbar ist, folgen das Geschlecht sowie die Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol. Weibliche Patientinnen litten unter stärkeren Schmerzen als die befragten Männer. Nach Erhalt einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol ( $A\&P = 1$ , *Abbildung 8*) gaben die Patienten geringere postoperativ empfundene Schmerzen an.

Der Unterschied zu den Ergebnissen der Basisauswertung (*Abbildung 6*), nach denen mehr Patienten nach Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol unter postoperativen Schmerzen litten als ohne Prämedikation, besteht darin, dass nun die drei Variablen *Erhalt einer Prämedikation*, *Geschlecht* und *Alter* in der multivariaten Auswertung berücksichtigt werden. Hier zeigt sich, dass die Befragten nach Erhalt der Prämedikation zwar weniger Schmerzen unmittelbar postoperativ angeben, doch ist erkennbar, dass nicht die Medikamentengabe, sondern vor allem das Alter ein bedeutsamer Faktor für den postoperativ empfundenen Schmerz ist.

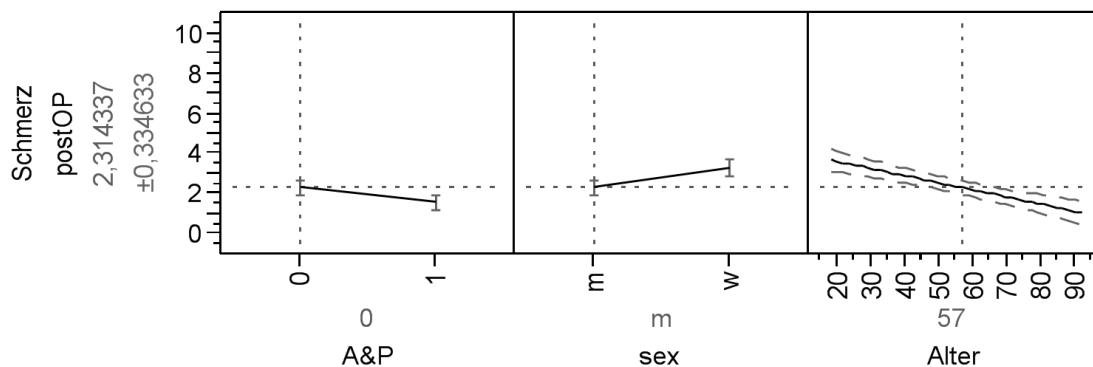


Abbildung 7: Unmittelbar postoperativer Schmerz.

Abszisse: A&P: Prämedikation mit Etoricoxib (Arcoxia®) und Tapentadol (Palexia®), 0 = nicht erhalten, 1 = erhalten; Sex: Geschlecht; Alter; Ordinate: Schmerz postOP: postoperativer Schmerz 0 - 10 auf der NRS.

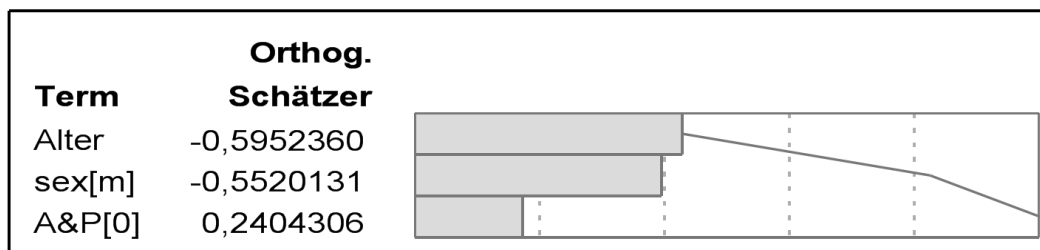


Abbildung 8: Pareto-Diagramm der transformierten Schätzer – Unmittelbar postoperativer Schmerz.

Variablen: Alter, Sex (Geschlecht), A&P (Erhalt einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol).

### 3.4.2 Schmerzen im Verlauf

Für die Reduktion der Schmerzen im Verlauf nach einer Operation bis zum Befragungszeitpunkt ergibt sich für die Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol nach multivariater Analyse der Daten kein Vorteil.

Der p-Wert liegt bei 0,7483 und deutet darauf hin, dass Patienten, die diese Medikation vor der Operation erhalten haben, im Verlauf der 24 bis 48 Stunden bis zur Befragung nicht unter weniger Schmerzen litten. Zu beachten gilt, dass der Wert eine Gesamteinschätzung über mehrere Stunden repräsentiert.

Auch hier lässt sich erneut festhalten, dass sowohl Frauen als auch jüngere Patienten unter stärkeren Schmerzen litten. Wiederholt zeigt sich, dass hier eine Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol einen marginalen Einfluss auf das Entstehen von postoperativen Schmerzen besitzt. Niedriges Alter und weibliches Geschlecht sind die bedeutenden prädiktiven Faktoren für das Empfinden von Schmerzen.

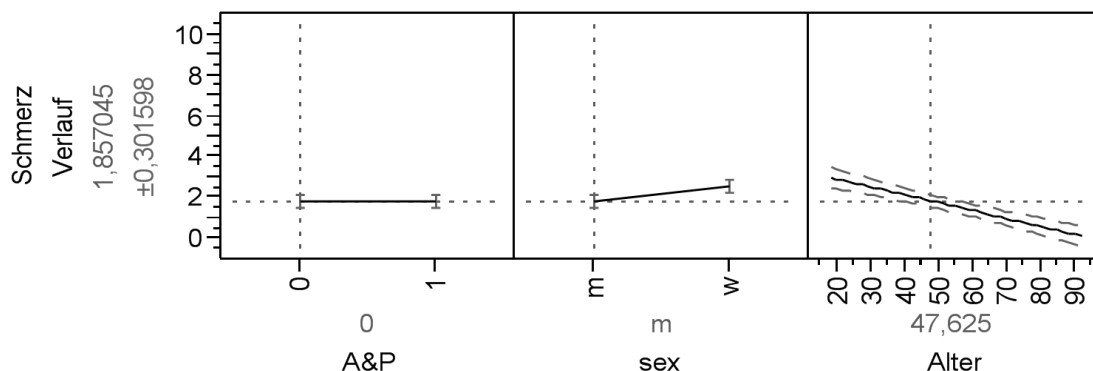


Abbildung 9: Schmerzen im Verlauf.

Abszisse: A&P: Prämedikation mit Etoricoxib (Arcoxia®) und Tapentadol (Palexia®), 0 = nicht erhalten, 1 = erhalten; Sex: Geschlecht; Alter; Ordinate: Schmerzen im Verlauf; Werte von 0 - 10 auf der NRS.



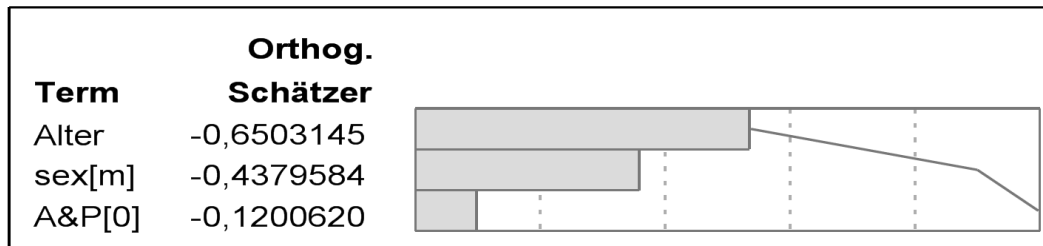


Abbildung 10: Pareto-Diagramm der transformierten Schätzer – Schmerzen im Verlauf. Variablen: Alter, Sex (Geschlecht), A&P (Erhalt einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol).

### 3.4.3 Aktueller Schmerz

Mit einem p-Wert von 0,8226 zeigt sich, dass mit Etoricoxib und Tapentadol behandelte Patienten zum aktuellen Befragungszeitpunkt nicht von der präoperativen Schmerzmittelgabe profitierten. Die Medikamente beeinflussten den Schmerz, den die Patienten 24 bis 48 Stunden postoperativ empfanden, nur wenig. Wie aus den beiden Diagrammen ersichtlich wird, waren auch hier ein niedriges Alter sowie weibliches Geschlecht die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Entstehung von Schmerzen.

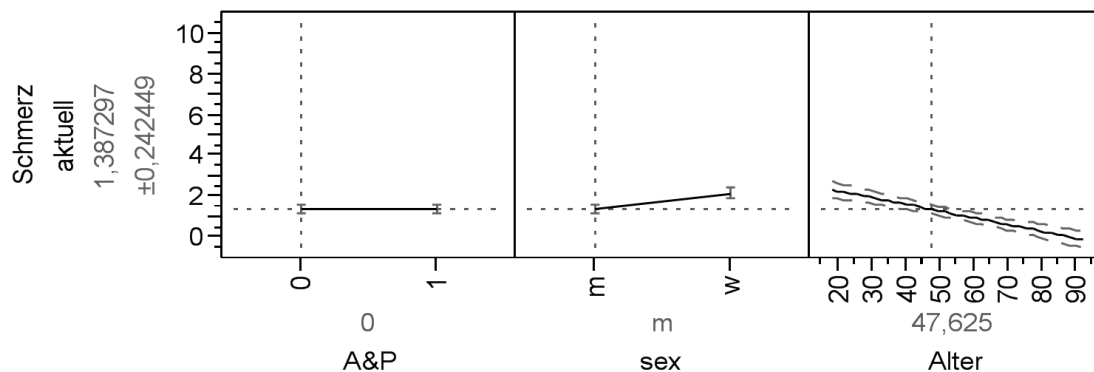


Abbildung 11: Aktueller Schmerz.

Abszisse: A&P: Prämedikation mit Etoricoxib (Arcoxia®) und Tapentadol (Palexia®), 0 = nicht erhalten, 1 = erhalten; Sex: Geschlecht; Alter; Ordinate: Schmerzen im Verlauf; Werte von 0 - 10 auf der NRS.

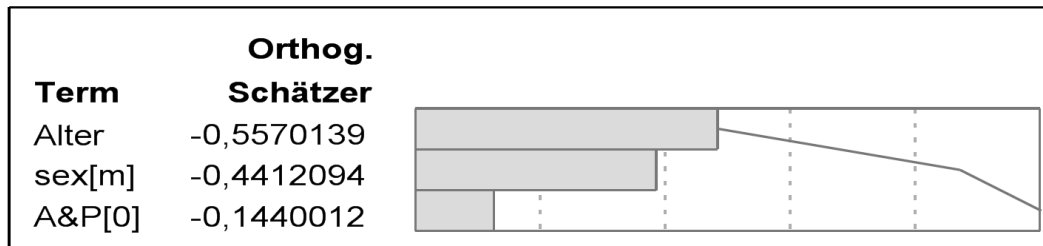


Abbildung 12: Pareto-Diagramm der transformierten Schätzer – Aktueller Schmerz.  
Variablen: Alter, Sex (Geschlecht), A&P (Erhalt einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol).

Zusammenfassend lässt sich anhand der Ergebnisse der multivariaten statistischen Auswertung festhalten, dass sich lediglich für den unmittelbar postoperativ empfundenen Schmerz eine signifikante Reduktion nach einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol ergibt.

Für die Schmerzen im Verlauf und zum aktuellen Befragungszeitpunkt lässt sich keine Überlegenheit bezüglich der Schmerzreduktion durch eine kombinierte Gabe beider Medikamente vor der Operation feststellen.

### 3.4.4 Analgetikaverbrauch

Nach einer präoperativen Verwendung von Etoricoxib und Tapentadol ergibt sich keine signifikante Reduktion des postoperativen Analgetikaverbrauchs.

Bezüglich des Geschlechtes ergeben sich ein p-Wert von 0,1547 und ein Wert von 0,3173 bezogen auf den Erhalt der präoperativen Schmerzmedikation.

Das Pareto-Diagramm verdeutlicht den geringen Einfluss von Etoricoxib und Tapentadol auf eine postoperative Einsparung von Analgetika. Als wichtigster Einflussfaktor für die Einnahme von Analgetika zeigen sich auch hier das Alter und (mit einem geringeren Anteil) das Geschlecht.

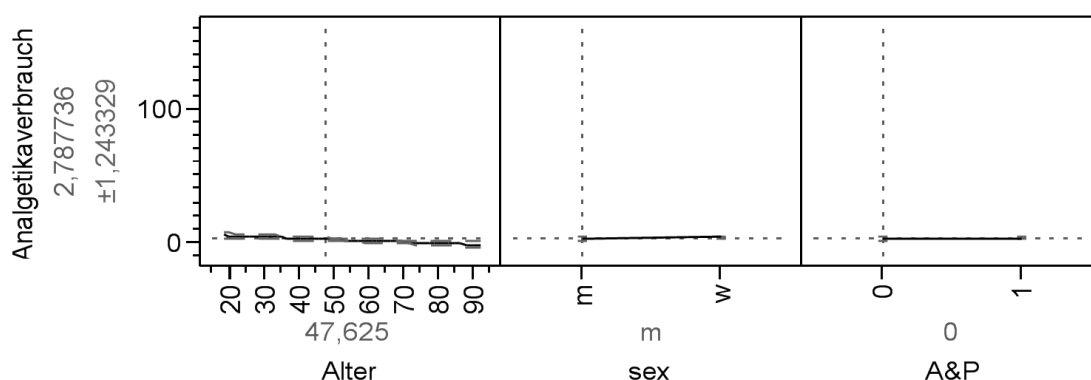


Abbildung 13: Postoperativer Analgetikaverbrauch.

Abszisse: Alter; Sex: Geschlecht; A&P: Prämedikation mit Etoricoxib (Arcoxia®) und Tapentadol (Palexia®), 0 = nicht erhalten, 1 = erhalten; Ordinate: postoperativer Analgetikaverbrauch.

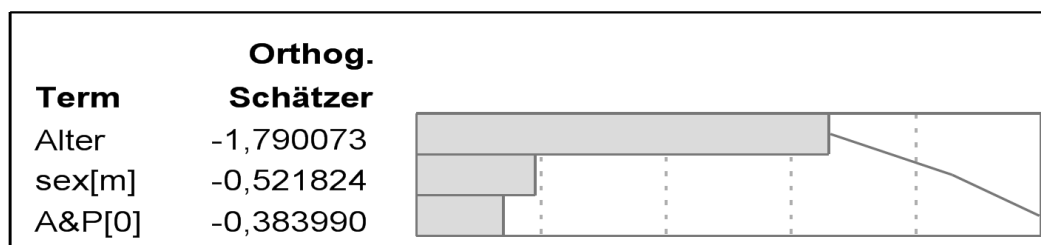


Abbildung 14: Pareto-Diagramm der transformierten Schätzer – Postoperativer Analgetikaverbrauch.

Variablen: Alter, Sex (Geschlecht), A&P (Erhalt einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol).

### **3.5 Auswertung des PPP33-Fragenbogens**

#### **3.5.1 Körperliche Beschwerden**

Für das Wohlbefinden der Patienten spielt nicht nur der empfundene Schmerz eine Rolle; dieser bildet eine eigene Dimension und wird hier nicht abgebildet. Die vorliegende Analyse konzentriert sich auf die Frage, ob es nach einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol zu einer Reduktion der körperlichen Beschwerden kommt.

Die Erfassung der Daten erfolgte anhand des PPP33-Fragebogens. Die einzelnen Items, welche die Dimension der körperlichen Beschwerden der Patienten abbilden, lauten:

- 16. Ich hatte Probleme beim Wasserlassen.
- 17. Ich hatte nach dem Eingriff großen Durst, durfte aber nichts trinken.
- 20. Ich hatte Probleme mit der Verdauung.
- 21. Ich habe Übelkeit empfunden oder musste erbrechen.
- 22. Ich hatte Beschwerden durch Katheter und Schläuche.

Hierbei werden die Einzelfragen zu einer Summe zusammengefasst und analysiert. Mit einem p-Wert von 0,9699 ergibt sich keine signifikante Reduktion der körperlichen Beschwerden durch eine Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol.

Wie schon im Methodenteil erwähnt, sind negativ formulierte Items des PPP-Fragebogens umzucodieren. Dies gilt für alle Fragen dieser Dimension.

Abbildung 15 zeigt die Verteilung unter den Patienten, die *keine* Prämedikation erhalten haben. Hier geben – jede Frage betreffend – über 70 % der Patienten an, unter keinen körperlichen Beschwerden zu leiden. Ebenso verhält es sich bei Patienten, die eine Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol erhalten haben (*siehe Abbildung 16*). Es wird deutlich, dass aus der präoperativen Einnahme beider Medikamente kein Vorteil bezüglich der Reduktion körperlicher Beschwerden resultiert.

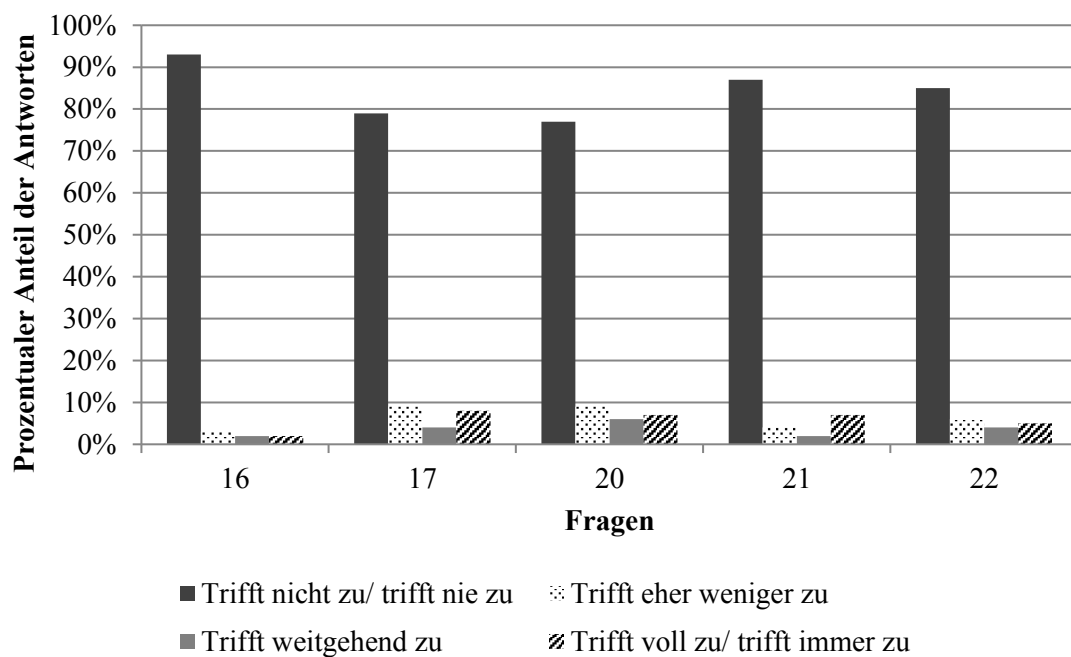


Abbildung 15: Kein Erhalt einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol. Abszisse: Fragen, aus denen sich die Dimension Körperliche Beschwerden zusammensetzt. Ordinate: Prozentualer Anteil der Antworten auf der vierstufigen Likert-Skala der Gruppe ohne Erhalt der Prämedikation.

Nach Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol ergibt sich folgende Verteilung der Antworten bezüglich körperlicher Beschwerden:

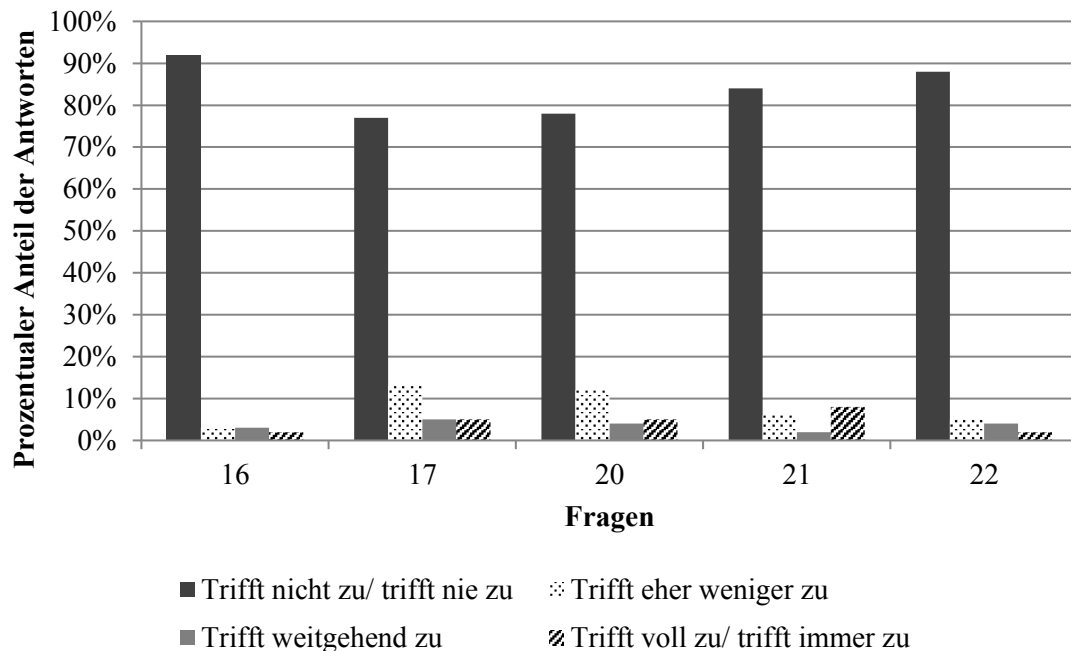


Abbildung 16: Erhalt von Etoricoxib und Tapentadol.

Abszisse: Fragen, aus denen sich die Dimension Körperliche Beschwerden zusammensetzt. Ordinate: Prozentualer Anteil der Antworten auf der vierstufigen Likert-Skala nach Erhalt der Prämedikation.

### 3.5.2 Autonomie

Ebenfalls mit Hilfe des PPP33-Fragebogens erfolgte die Befragung der Patienten zu deren Autonomie, die sie während des stationären Aufenthaltes empfunden haben.

Die Dimension besteht aus folgenden Items:

9. Ich habe nach dem Eingriff schnell wieder die Kontrolle über meinen Körper erlangt.
10. Ich war nach dem Eingriff zu schwach, um mich im Bett aufzurichten, richtig zu schlucken oder zu husten.
11. Ich war nach dem Eingriff schnell wieder orientiert und konnte mich gut verständlich äußern.
18. Ich konnte nach dem Eingriff selbstständig auf die Toilette gehen.

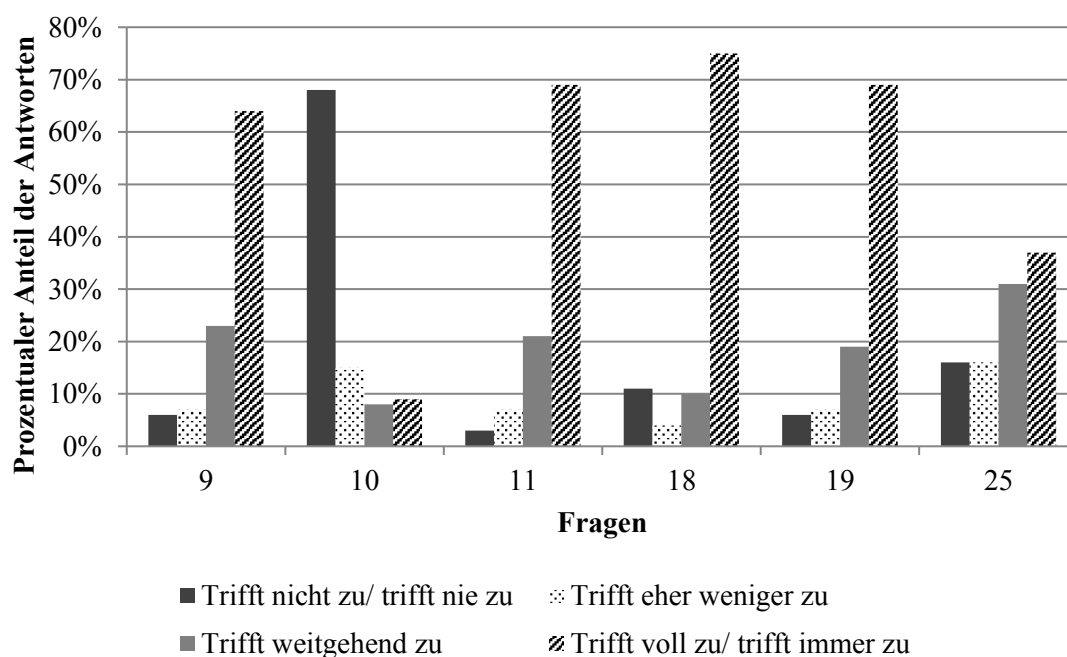
19. Ich fühle mich jetzt wieder so wohl, dass ich mich komplett selbst versorgen kann.
25. Ich fühle mich jetzt wieder belastbar, fit und aktiv.

Item 10 ist hier aufgrund der negativen Formulierung umzucodieren.

Analog zur Dimension der körperlichen Beschwerden findet auch hier eine Zusammenfassung der Einzelwerte zu einer Summe statt. Mit einem p-Wert von 0,7984 ergibt sich keine Steigerung der Autonomie der Patienten. Die Wiedererlangung einfacher Fähigkeiten, die essenziell für die Rückgewinnung eines autonomen Zustandes sind, steht in keinem Zusammenhang mit der Einnahme bzw. keiner Einnahme der beiden Medikamente.

Dies wird in den beiden folgenden Abbildungen verdeutlicht. Über 60 % der Patienten (*Abbildung 17*) stimmen zu, nach einer Operation schnell wieder ihre Autonomie erlangt zu haben. Ein ähnliches Bild zeigt *Abbildung 18*. Hier geben über 60 % der Patienten an, schnell wieder einen autonomen Zustand erlangt zu haben – obwohl sie keine Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol erhalten haben.

Lediglich Frage 25 zur Belastbarkeit zeigt ein abweichendes Ergebnis. Hier stimmen weniger als 40 % der Patienten zu.



*Abbildung 17: Kein Erhalt einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol. Abszisse: Fragen, aus denen sich die Dimension Autonomie zusammensetzt. Ordinate: Prozentualer Anteil der Antworten auf der vierstufigen Likert-Skala der Gruppe ohne Erhalt der Prämedikation.*

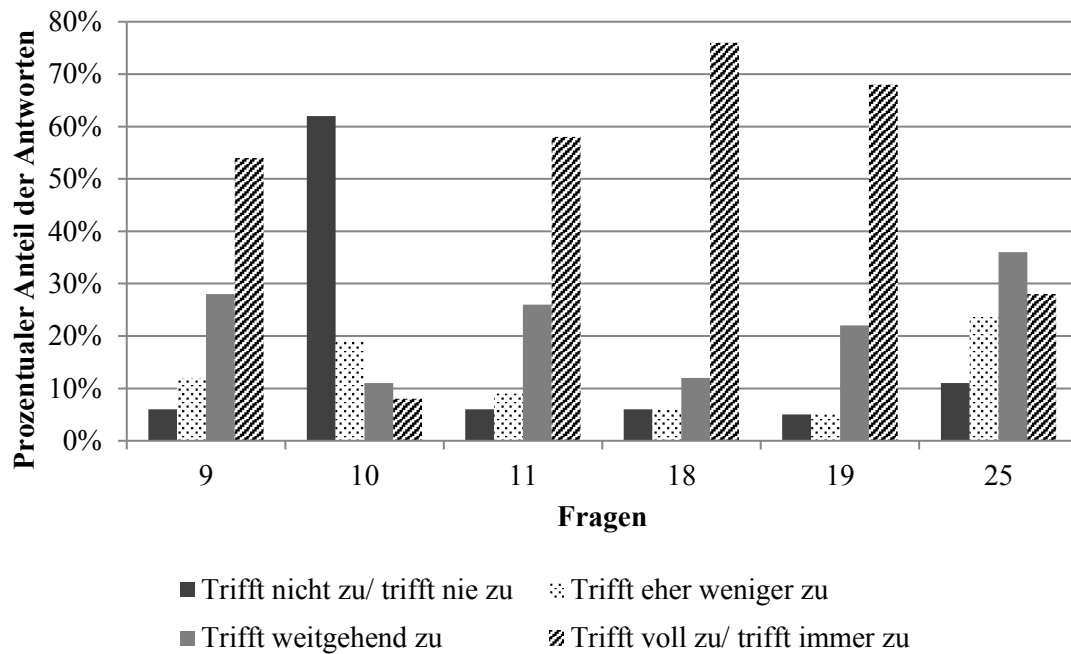


Abbildung 18: Erhalt von Etoricoxib und Tapentadol.  
 Abszisse: Fragen, aus denen sich die Dimension Autonomie zusammensetzt.  
 Ordinate: Prozentualer Anteil der Antworten auf der vierstufigen Likert-Skala nach Erhalt der Prämedikation.

### 3.5.3 Schmerzen

Unabhängig von der bereits stattgefundenen direkten Befragung der Patienten, bildet der PPP33-Fragebogen deren Schmerzen im Operationsgebiet als eine eigene Dimension ab. Die Fragen drücken das Ausmaß der Belastung aufgrund von Schmerzen nach der Operation aus sowie die Beeinträchtigung durch ein globales Schwäche- und Erschöpfungsgefühl. Folgende Items fallen darunter:

13. Ich hatte starke Schmerzen im Operationsgebiet.
14. In hatte starke Schmerzen an anderen Körperstellen (z. B. Kopf-, Hals-, Rücken-, Brust- oder Gelenkschmerzen).
15. Meine Schmerzen waren außer Kontrolle und hätten noch besser behandelt werden müssen.

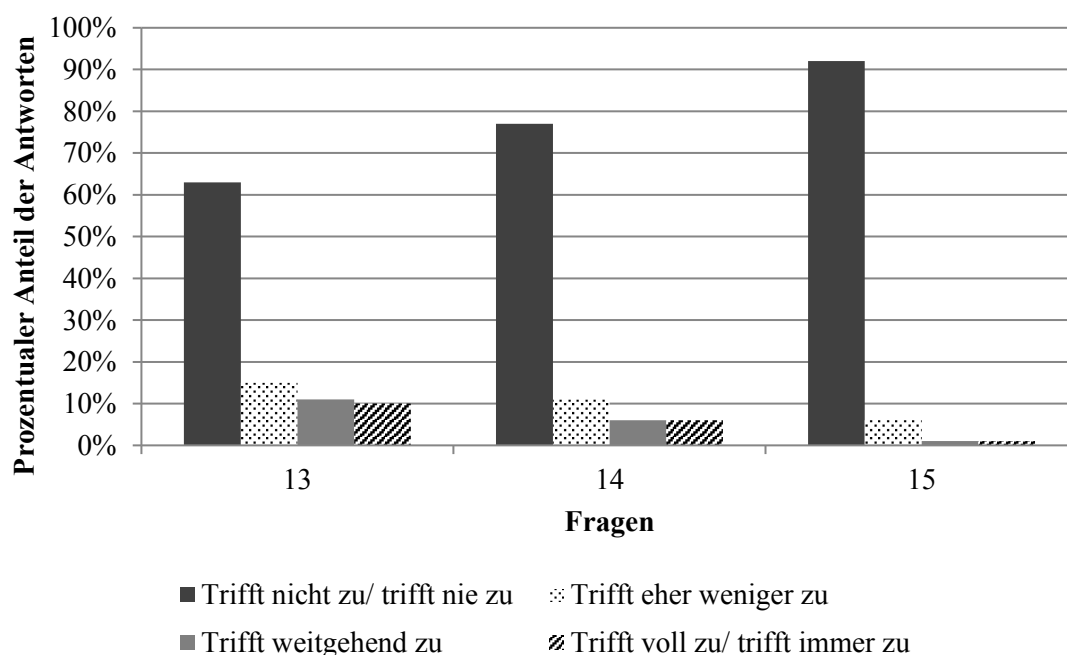
Diese drei Items sind negativ formuliert und müssen entsprechend umcodiert werden.

Mit einem p-Wert von 0,8676 zeigt sich, dass es nach der Medikamentengabe zu keiner signifikanten Reduktion von Schmerzen gekommen ist. Das Ergebnis steht im Einklang mit den oben angeführten Werten, bei denen lediglich eine Reduktion unmittelbar post-



operativer Schmerzen ( $p=0,0006$ ) nach einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol ersichtlich ist. Im Verlauf nach der Operation ergibt sich keine bedeutsame Reduktion der Schmerzen. Auch hier sind das Alter sowie das Geschlecht die bedeutenden prädiktiven Faktoren für einen geringeren postoperativ empfundenen Schmerz. Für das Alter ergibt sich ein statistisch signifikanter p-Wert von 0,0018. Der p-Wert für das Geschlecht liegt bei 0,0055.

In den *Abbildungen 19 und 20* wird deutlich, dass über die Hälfte der befragten Patienten nicht unter starken Schmerzen im Operationsgebiet sowie anderen Körperstellen gelitten hat. Über 90 % der Behandelten geben an, dass sie mit der Behandlung ihrer Schmerzen zufrieden sind – sowohl mit, als auch ohne Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol. Hierbei gilt es zu bedenken, dass die Patienten nicht ohne jegliche analgetische Medikation geblieben sind, sondern intraoperativ Metamizol erhielten, im Aufwachraum bei Bedarf Piritramid und auf Station Ibuprofen bekamen.



*Abbildung 19: Kein Erhalt einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol. Abszisse: Fragen, aus denen sich die Dimension Schmerzen zusammensetzt. Ordinate: Prozentualer Anteil der Antworten auf der vierstufigen Likert-Skala der Gruppe ohne Erhalt der Prämedikation.*

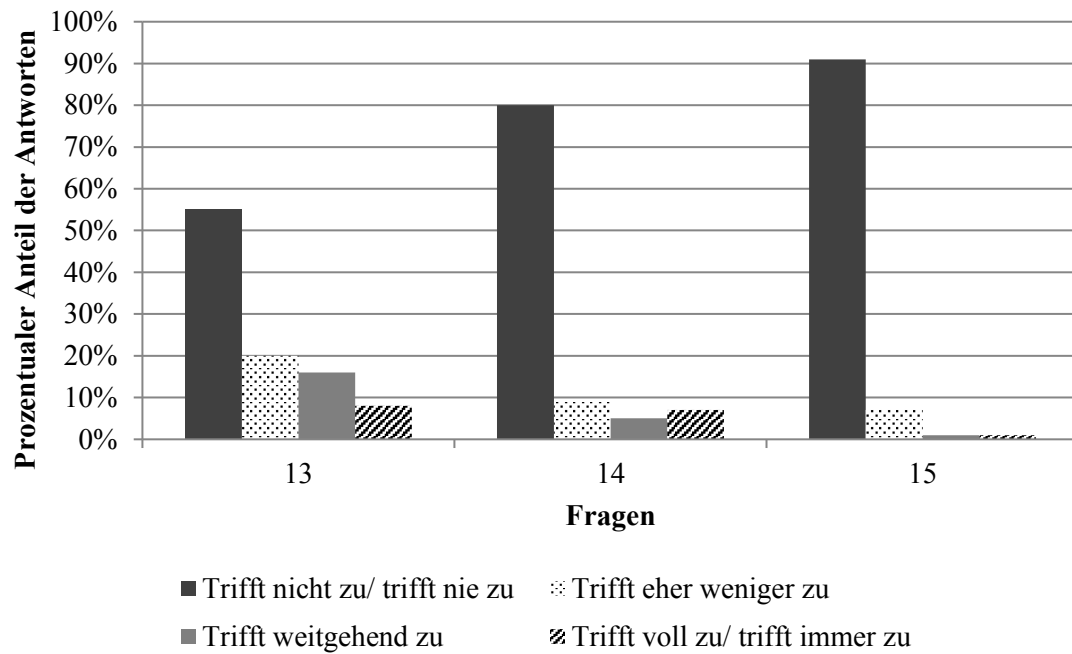


Abbildung 20: Erhalt von Etoricoxib und Tapentadol.

Abszisse: Fragen, aus denen sich die Dimension Schmerzen zusammensetzt.  
 Ordinate: Prozentualer Anteil der Antworten auf der vierstufigen Likert-Skala nach Erhalt der Prämedikation.

## 4 Diskussion

Die Auswertung der erhobenen Daten ergibt die im Folgenden zusammengefassten Ergebnisse:

Aus einer präoperativen Medikation mit Etoricoxib und Tapentadol resultiert eine signifikante Reduktion der unmittelbar postoperativ empfundenen Schmerzen.

Keine bedeutsame Verminderung ergibt sich hingegen für die im postoperativen Verlauf empfundenen Schmerzen, den aktuell zum Befragungszeitpunkt empfundenen Schmerz sowie für die Einsparung des postoperativen Analgetikabedarfs.

Ebenso kommt es nach Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol zu keiner Steigerung der Autonomie der Patienten. Es resultiert keine Senkung der körperlichen Beschwerden der Befragten sowie keine Verminderung der PPP33-Dimension Schmerz.

Die prädiktiven Faktoren für hohe Schmerzwerte, die sich aus der multivariaten Analyse der Daten ergeben, sind das weibliche Geschlecht sowie ein niedriges Alter. Dieser Zusammenhang besteht zu allen abgefragten Zeitpunkten sowie bezüglich des Analgetikabedarfs.

Die Hypothese, dass nach präoperativer Medikation mit Etoricoxib und Tapentadol eine signifikante Reduktion postoperativer Schmerzen erfolgt, gilt also nur für unmittelbar postoperativ empfundene Schmerzen.

### 4.1 Vergleich mit Ergebnissen der Literatur

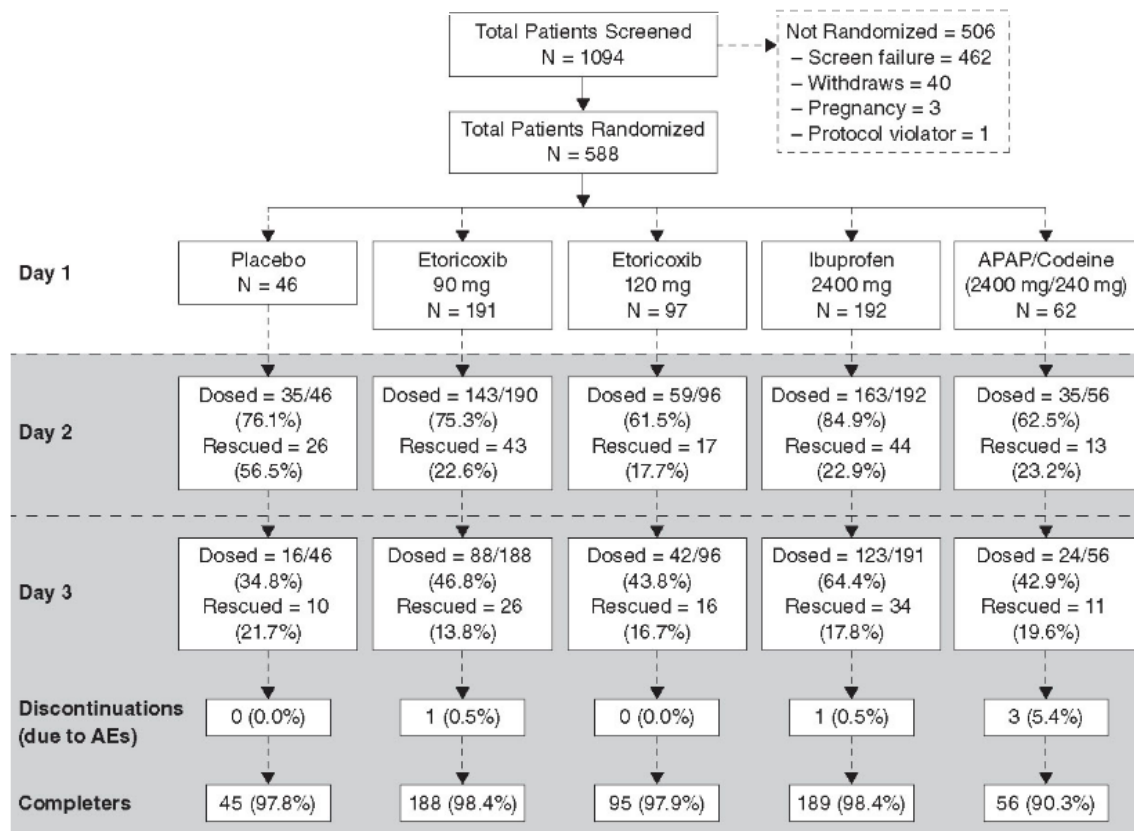
Es existieren zahlreiche Veröffentlichungen, die sich mit der Thematik der Schmerzreduktion unter Etoricoxib sowie Tapentadol beschäftigen.

Man findet in der Literatur vor allem Studien, die sich mit der Verminderung von Schmerzen nach Gabe von Etoricoxib befassen. Tapentadol ist erst seit dem Jahr 2010 in Deutschland zugelassen, wohingegen Etoricoxib schon seit September 2004 in Deutschland für Personen ab 16 Jahren in Gebrauch ist. In der Literatur sind keine Studien aufzufinden, bei denen die Kombination dieser beiden Medikamente untersucht wurde.

### 4.1.1 Etoricoxib

Jean D. Brown et al. veröffentlichten im Jahr 2013 eine Studie, in der sich mit dem analgetischen Effekt von Etoricoxib sowie in der Wirkweise vergleichbarer Medikamente am 2. und 3. Tag nach einer Zahnextraktion befasst wurde [8].

An der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie nahmen insgesamt 588 Patienten teil. *Abbildung 21* veranschaulicht die Aufteilung der Teilnehmer. 46 Patienten wurden über drei Tage mit Placebo behandelt, 191 Patienten erhielten einmal täglich 90 mg Etoricoxib oral, 97 Patienten nahmen einmal täglich eine Dosis von 120 mg ein, 192 Patienten bekamen alle 6 Stunden eine Tablette Ibuprofen 600 mg und 62 Patienten erhielten alle 6 Stunden eine Dosis Acetaminophen 600 mg/Codein 60 mg.



*Abbildung 21: Randomisierung der Teilnehmer in Behandlungsgruppen [8].*

Die Ergebnisse zeigen den durchschnittlichen sowie den am stärksten empfundenen Schmerz, der auf der visuellen Analogskala mit den Werten 0 – 10 angegeben wurde.

Hatten die Patienten ein Medikament bekommen, war der durchschnittliche Schmerz an Tag 2 geringer als nach der Placebogabe. An Tag 3 gilt dies nur für 120 mg Etoricoxib

sowie 90 mg Etoricoxib. Der Maximalschmerz an Tag 2 wurde nach Einnahme von 120 mg Etoricoxib sowie 90 mg geringer angegeben, an Tag 3 war der stärkste Schmerz bei allen Gruppen gleich.

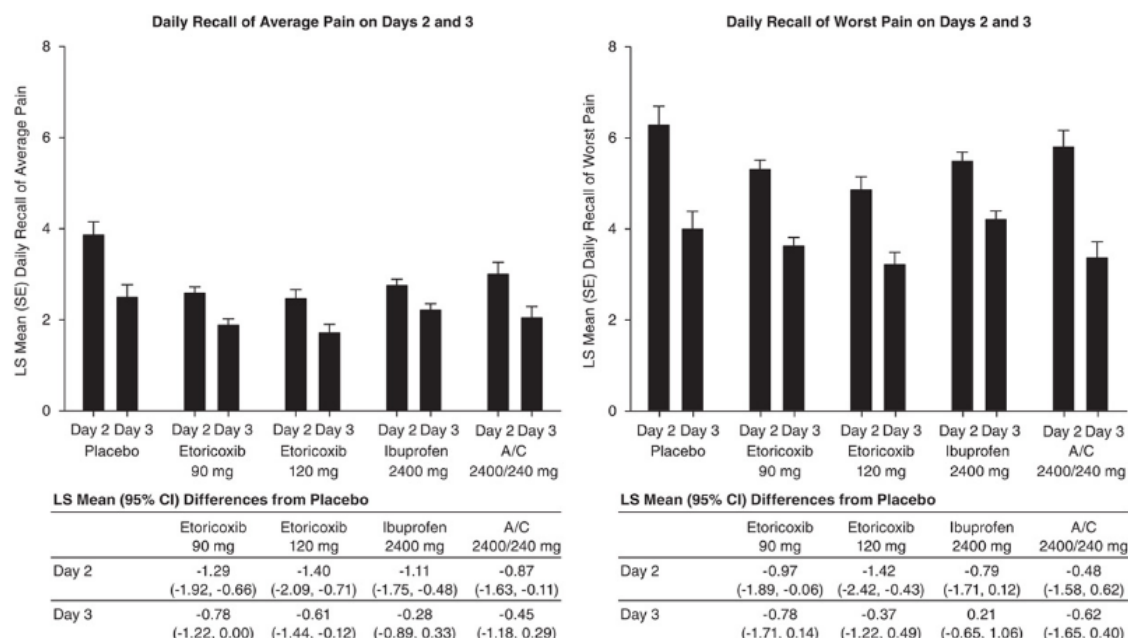


Abbildung 22: Durchschnittlicher und maximaler Schmerz am 2. und 3. Behandlungstag unter Medikation [8].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die beste Schmerzkontrolle durch die Einnahme von 90 mg Etoricoxib bzw. 120 mg Etoricoxib und 600 mg Ibuprofen erzielt wurde.

In der vorliegenden Studie zeigt sich eine Schmerzreduktion lediglich zum unmittelbar postoperativen Zeitpunkt. Außerdem haben die Patienten nur eine Einmaldosis von 90 mg Etoricoxib erhalten.

Bei Brown et al. wurden die analgetischen Effekte erst nach postoperativer Gabe am 2. Tag untersucht. Koppelt man die von uns erhobenen Daten mit dem Effekt einer unmittelbar postoperativen Schmerzreduktion mit den von Brown et al. gefundenen Ergebnissen, lässt sich vermuten, dass es nach präoperativer Gabe von Etoricoxib mit nachfolgender konsequenter postoperativer Fortführung der Therapie zu einer deutlichen Reduktion der angegebenen Schmerzen im gesamten perioperativen Verlauf kommt.

Bezüglich der postoperativen Einnahme von Schmerzmitteln zeigt sich bei Brown, dass Patienten nach Einnahme von Etoricoxib nach der Operation weniger Analgetika benötigten (*siehe Abbildung 23*). Nach Gabe von 90 mg Etoricoxib brauchten an Tag 2 nur 22,6 % eine weitere Medikation, an Tag 3 waren es nur noch 13,8 %. Wie aus *Abbildung 24* ersichtlich wird, konnte der Effekt einer Schmerzmitteleinsparung in unserer Studie nicht erzielt werden. Eine plausible Erklärung für dieses Ergebnis ist die von uns nicht durchgeführte, bei Brown beschriebene konsequente *postoperative* Gabe von Etoricoxib. Für die zuverlässige Therapie der postoperativen Schmerzen ist es notwendig, einen konstanten Medikamentenspiegel im Blut der Patienten aufrechtzuerhalten.

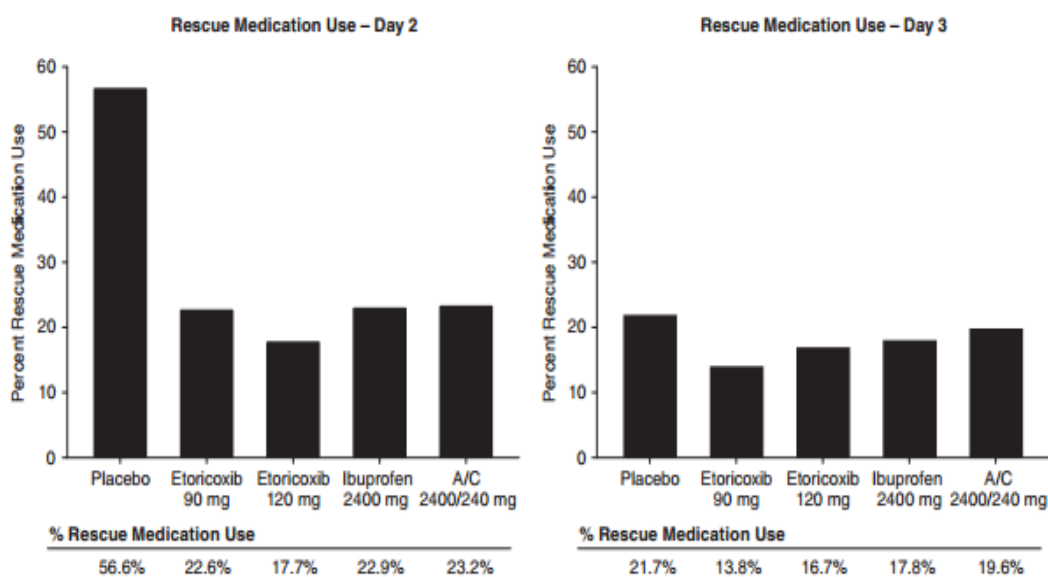


FIGURE 4. Percent of patients using rescue medication on days 2 and 3.

*Abbildung 23: Prozentualer Anteil der Patienten, die an Tag 2 und Tag 3 weitere Schmerzmittel benötigten [8].*

*Abszisse: verwendetes Analgetikum. Ordinate: prozentualer Anteil der Patienten, die eine Bedarfsmedikation benötigten.*

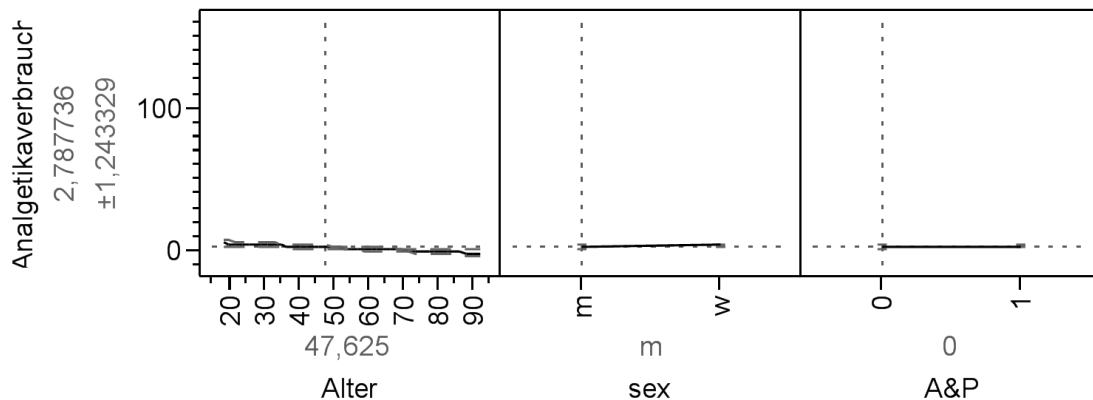


Abbildung 24: Postoperativer Analgetikaverbrauch.

Abszisse: Alter; Sex: Geschlecht; A&P: Prämedikation mit Etoricoxib (Arcoxia®) und Tapentadol (Palexia®), 0 = nicht erhalten, 1 = erhalten; Ordinate: postoperativer Analgetikaverbrauch.

Es existieren zahlreiche weitere Studien bezüglich der Schmerzreduktion durch prä- und/oder postoperative Gabe von Etoricoxib, jedoch betreffen diese Studien andere Behandlungsgebiete als den Kopf-Hals-Bereich. Trotzdem sollen sie angeführt werden, da Schmerz als ein multidimensionales Geschehen angesehen wird, dessen Entstehung sich nicht nur auf das betreffende Operationsgebiet beschränkt.

Im Jahr 2012 veröffentlichten Lierz et al. eine Studie, die die Auswirkung einer präoperativen Einmalgabe von 120 mg Etoricoxib auf die postoperative Schmerzfreiheit bei therapeutischer Kniearthroskopie untersucht [24].

Diese randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie schließt 66 Patienten ein. Davon erhielten je 33 Patienten ein Placebo und 33 Probanden eine Einmaldosis 120 mg Etoricoxib eine Stunde vor der Narkose.

Nach der Operation führten die Teilnehmer eine patientenkontrollierte Analgesie (PCA) durch. Dabei erhielten die Patienten eine Morphinpumpe, mit deren Hilfe sie bei Bedarf eine intravenöse Morphingabe auslösen konnten. Anhand des Morphinbedarfes in der postoperativen Phase wurde das Ausmaß des opioidsparenden Effektes durch die Gabe von Etoricoxib bewertet. Der totale durchschnittliche Morphingebrauch nach Gabe eines Placebos lag bei 24 mg bei einer Spanne von 9 – 60 mg; nach Einmalgabe von Etoricoxib lag dieser bei 9 mg (0 – 34 mg).

Dadurch wurde die Schmerzintensität in Ruhe reduziert und die Zufriedenheit mit der angebotenen Schmerzmedikation am ersten postoperativen Tag erhöht.

Als Fazit gibt Lierz an, dass Etoricoxib eine sinnvolle Prämedikation vor therapeutischer Kniearthroskopie sei, da es die benötigten postoperativen Morphindosen deutlich verringere.

Abbildung 25 verdeutlicht die oben genannten Zusammenhänge. Die Kurven für die kumulative Morphindosis sowie für Schmerzen in Ruhe und bei Bewegung unter Etoricoxib verlaufen deutlich unterhalb der Kurven nach einer Placebogabe.

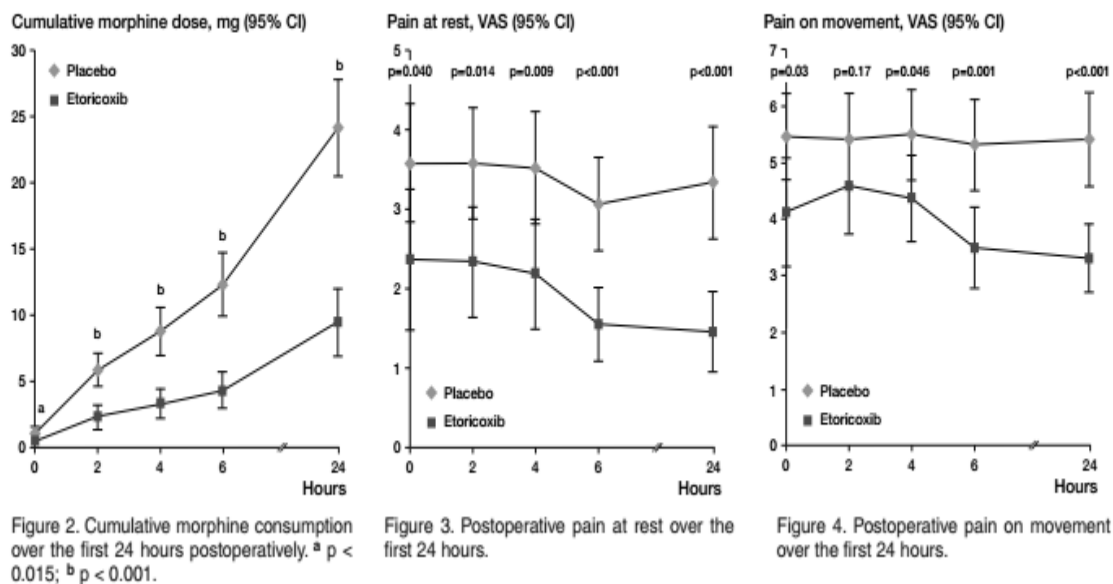


Abbildung 25: Kumulativer Morphinverbrauch, Schmerzen in Ruhe sowie Schmerzen bei Bewegung.

Abzisse: Zeit in Stunden. Ordinate: kumulative Morphindosis; Schmerzen in Ruhe; Schmerzen bei Bewegung [24].

Auch hier stellt sich heraus, dass der postoperativ empfundene Schmerz nach präoperativer Gabe von Etoricoxib deutlich geringer ausfällt. Patienten, die dieses Medikament erhalten, benötigen nach der Behandlung durchschnittlich weniger Morphin, um ihre Schmerzen zu lindern.

Der Aspekt der Schmerzmitteleinsparung kommt in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant zum Tragen: Es zeigt sich kein Effekt der Prämedikation auf eine postoperative Einsparung von Analgetika.



Zu bedenken gilt es hier jedoch, dass die Patienten in dieser Studie 90 mg Etoricoxib vor der Operation erhielten. Lierz führte seine Studie mit einer Gabe von 120 mg Etoricoxib durch. Die höhere Dosierung scheint zunächst eine Erklärung für die abweichenden Ergebnisse bezüglich der postoperativ benötigten Schmerzmittel zu liefern, jedoch wird diese These durch die Studie von Brown et al. entkräftet: Auch hier erhalten Patienten 120 mg Etoricoxib, wodurch der postoperative Analgetikabedarf reduziert wird. Allerdings gelingt dies auch bereits nach einer Gabe von 90 mg Etoricoxib – es muss aber beachtet werden, dass die Einnahme von 90 mg Etoricoxib nach dem Eingriff weiter fortgeführt wurde, also nicht nur eine präoperative Einmalgabe stattfand.

Kritisch anzusehen ist, dass sich die Ergebnisse von Lierz lediglich aus einem Patientenkollektiv von 66 Personen ergeben. Hier ist von großem Interesse, ob der gleiche Effekt bei einer vergleichbar großen Stichprobe wie in unserem Fall festzustellen wäre. Außerdem wurden die Patienten nur über einen Zeitraum von 24 Stunden nach einer Operation beobachtet. Um die Ergebnisse vergleichbarer zu machen, sollte auch hier die Nachbeobachtung postoperativ auf mindestens 48 Stunden erweitert werden.

Clarke et al. führten eine Metaanalyse durch, um die analgetische Effizienz sowie unerwünschte Wirkungen einer Einzeldosis Etoricoxib bei mäßigen bis starken Schmerzen darzustellen [11]. Die zuvor genannten Untersuchungen von Brown und Lierz waren nicht Bestandteil der Metaanalyse.

Auswahlkriterien waren randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien über die orale Einmalgabe von Etoricoxib bei akutem postoperativem Schmerz erwachsener Patienten nach Zahnextraktionen oder orthopädischen Operationen.

Es wurden sechs Studien mit insgesamt 1.214 Patienten ausgewertet, die Etoricoxib 120 mg oder ein Placebo erhielten. Eine Auswertung der Schmerzangaben nach einer Gabe von 90 mg Etoricoxib fand nicht statt. Eine 50%ige Schmerzreduktion wurde von 66 % der mit Etoricoxib behandelten Patienten berichtet, ebenso von 12 % der Patienten nach Placebogabe.

Signifikant weniger Teilnehmer verwendeten eine Bedarfsschmerzmedikation innerhalb der ersten 24 Stunden, nachdem sie Etoricoxib erhalten hatten.

Die mediane Zeit bis zum weiteren Gebrauch von Schmerzmitteln lag für die Etoricoxibgruppe bei 20 Stunden (bei einer biologischen Halbwertszeit von 22 Stunden) sowie bei 2 Stunden für die Placebogruppe.

Unerwünschte Wirkungen wurden etwa gleich häufig angegeben.

Die Autoren halten fest, dass eine Einmalgabe von Etoricoxib einen guten Effekt auf die postoperative Schmerzreduktion habe und unerwünschte Wirkungen nicht häufiger als unter Placebogabe auftreten. Die 120-mg-Dosis sei so effektiv bzw. besser als andere allgemein verwendete Schmerzmittel.

Diese Metaanalyse unterstützt die These, dass es nach Gabe von 120 mg Etoricoxib zu einer signifikanten postoperativen Schmerzreduktion sowie einer Einsparung von Schmerzmitteln kommt. Die höhere Dosierung könnte, wie bei Lierz et al., auch hier eine mögliche Erklärung für unsere abweichenden Ergebnisse bezüglich postoperativ benötigter Analgetika sein. Daher lässt auch diese Studie vermuten, dass bei einer Gabe von 120 mg Etoricoxib anstelle der bei dieser Studie verwendeten 90 mg eine postoperative Einsparung von Schmerzmitteln erzielt werden kann. Wie bei der Untersuchung von Lierz wäre auch hier ein längerer Beobachtungszeitraum als 24 Stunden notwendig, um die Ergebnisse validieren zu können.

Siddiqui et al. legen die Hypothese zugrunde, dass eine Prämedikation mit Etoricoxib die Notwendigkeit einer zusätzlichen Opioidgabe nach unfallchirurgischer Operation verringere [34]. Die von ihnen durchgeführte doppelblinde kontrollierte Studie schloss 200 Patienten ein. Jeweils 100 Behandelte erhielten 120 mg Etoricoxib bzw. ein Placebo. Die postoperative Analgesie wurde patientenkontrolliert mittels Morphinpumpe durchgeführt. Analysiert wurden: der Schmerz anhand der VAS, der totale postoperative Morphinverbrauch über 24 Stunden sowie unerwünschte Wirkungen.

Nach Medikation mit 120 mg Etoricoxib kam es zu einer statistisch signifikanten postoperativen Morphineinsparung über 24 Stunden. Der totale Morphinverbrauch lag bei Teilnehmern, die 120 mg Etoricoxib erhalten hatten, bei 35 mg. Patienten, die ein Placebo erhalten hatten, benötigten durchschnittlich 44,2 mg Morphin.

Die Autoren halten fest, Etoricoxib sei eine angemessene Prämedikation für unfallchirurgische Operationen, da es adäquat zur postoperativen Analgesie beitrage und somit den Morphinbedarf reduziere.

Wie auch in unserer Studie kommt es nach einmaliger Prämedikation mit Etoricoxib zu einer Reduktion postoperativer Schmerzen.

Abweichend zum vorliegenden Ergebnis, nach dem postoperativ keine Einsparung von Analgetika zu verzeichnen ist, belegt auch diese Studie eine deutliche Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs. Und auch hier stellt sich die Frage, ob sich die abweichenden Ergebnisse unserer Studie durch die Wahl der geringeren Dosis (90 mg Etoricoxib) ergeben.

Viscusi et al. untersuchten den perioperativen Gebrauch von Etoricoxib und beobachteten eine Reduktion von Schmerzen und Opioidnebenwirkungen nach abdominaler totaler Hysterektomie [39].

In dieser doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten Studie erhielten die Patienten perioperativ zwei verschiedene Dosen Etoricoxib (90 mg oder 120 mg) oder ein Placebo. Bewertet wurden: die Schmerzen in Ruhe, die Schmerzen bei Mobilisierung und der postoperative Bedarf zusätzlicher Opioide (Morphin). Die Beobachtung der Patienten erfolgte über 5 Tage hinweg. 144 Patienten erhielten ein Placebo, 142 Patienten erhielten 90 mg Etoricoxib und 144 Patienten 120 mg Etoricoxib, jeweils 90 Minuten präoperativ sowie nach der Operation.

Den primären Endpunkt stellte die durchschnittliche Schmerzintensität in Ruhe an Tag 1 bis Tag 3 dar. Messinstrument war die numerische Ratingskala mit Werten von 0 bis 10. Sekundäre Endpunkte bestanden im durchschnittlichen Schmerz beim Sitzen, Stehen und Laufen an Tag 1 bis Tag 3 sowie in der totalen Morphindosis an den Tagen 1 bis 3 nach der Operation.

Patienten unter Behandlung mit Etoricoxib benötigten etwa 30 % weniger Morphin pro Tag als Patienten, die ein Placebo erhalten hatten. Es ergab sich eine signifikante Reduktion von Ruhe- und Bewegungsschmerzen, die als Schmerzwerte  $\leq 3$  auf der numerischen Ratingskala definiert waren.

Diese Studie zeigt, dass aus der präoperativen Gabe von Etoricoxib eine Reduktion postoperativer Schmerzen resultiert. Hier gilt jedoch zu beachten, dass die Patienten bis 3 Tage nach der Operation zu beobachten sind und über diesen Zeitraum weiterhin Etoricoxib erhalten (vgl. die Studien von Brown et al., bei denen die Gabe von Etoricoxib über drei Tage fortgeführt wurde). Es zeigt sich erneut, dass es unter konsequenter Gabe von Etoricoxib zu einer Einsparung von Schmerzmitteln kommt.

Eine im *International Journal of Rheumatic Diseases* veröffentlichte multizentrische, prospektive Open-Label- und Single-Arm-Studie kommt zu dem Ergebnis, Etoricoxib senke den Schmerz und verbessere Funktion und Lebensqualität [25].

Ziel der Studie war es, Effektivität und Toleranz von Etoricoxib bei Patienten mit Osteoarthritis und suboptimaler Antwort auf alternative Schmerzregime darzustellen.

500 Patienten, die nichtsteroidale Antirheumatika oder andere Analgetika einnahmen, sowie mit inadäquater Antwort ( $\geq 40$  mm auf einer 100 mm-Schmerzskala) auf die Schmerzmedikation, wurden direkt auf Etoricoxib 60 mg einmal täglich für vier Wochen umgestellt.

Primärer Endpunkt war der prozentuale Anteil der Patienten mit  $\geq 30$  % Verbesserung auf dem *Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) bezüglich des Schmerzes beim Gehen auf flacher Oberfläche vier Wochen nach Behandlungsbeginn.

Sicherheit und Toleranz des Medikaments wurden durch die Sammlung unerwünschter Effekte dokumentiert.

Nach Wechsel des Medikaments berichteten 52 % der Patienten über eine klinisch bedeutsame Reduktion  $\geq 30$  % (WOMAC) der Schmerzen. Behinderungen bei täglichen Aktivitäten und die Beeinträchtigungen durch die Schmerzen wurden signifikant gesenkt ( $p < 0,0001$ ).

Die Ergebnisse des *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM) belegten, dass es zu einer Steigerung von Effektivität, Zweckmäßigkeit und genereller Zufriedenheit der Patienten im Zuge der Medikation mit Etoricoxib kam.

Die am häufigsten auftretende unerwünschte Wirkung bestand in Ödemen (4,2 %).

**Table 3** Tolerability endpoints

Endpoint	Baseline n (%)	Week 4 n (%)
GI protective agent use	101 (20.2)	48 (9.6)
Proton pump inhibitor	4 (0.8)	1 (0.2)
H <sub>2</sub> -antagonist	9 (1.8)	3 (0.6)
Antacids	88 (17.6)	44 (8.8)
GI nuisance symptoms	144 (27.6)	27 (5.4)
Constipation	54 (10.8)	4 (0.8)
Diarrhea	31 (6.2)	1 (0.2)
Heartburn/abdominal pain	19 (3.8)	8 (1.6)
Dyspepsia/distension	12 (2.4)	6 (1.2)
Gastritis	9 (1.8)	0 (0.0)
Stomatitis	7 (1.4)	0 (0.0)
Nausea	6 (1.2)	6 (1.2)
Vomiting	3 (0.6)	2 (0.4)
Dysphasia	3 (0.6)	0 (0.0)

**Table 4** Clinical adverse experiences (AE) reported during the 4-week study period

Patients reported AE	n (%)
Number of patients reporting AEs	107 (21.4%)
Number of AEs reported	140
Number of SAEs reported	6 (1.2%)
Drug-related AEs*	111 (22.2%)
Discontinuations due to AE	15 (3%)
Common AEs	
Peripheral edema	21 (4.2%)
Skin rash/pruritus/allergy	12 (2.4%)
GI discomfort	12 (2.4%)
Dizziness	11 (2.2%)
Hypertension/BP elevated	9 (1.8%)
Palpitation	8 (1.6%)
Nausea	6 (1.2%)
Headache	5 (1.0%)

\*AEs rated by investigators as definitely, probably, possible related or unknown. BP, blood pressure

*Abbildung 26: Unerwünschte Wirkungen von Etoricoxib [25].*

Zusammenfassend lässt sich anführen, dass es bei Patienten mit Osteoarthritis nach Wechsel auf Etoricoxib zu einer signifikanten Senkung der Schmerzen sowie einer Steigerung von Funktion, Lebensqualität und Zufriedenheit mit der Behandlung kam.

Auch hier zeigt sich also, dass es unter der Medikation mit Etoricoxib zu einer Reduktion von Schmerzen kommt. Die Vergleichbarkeit ist einerseits eingeschränkt, da es sich in

dieser Untersuchung um chronische – und nicht um akute postoperative – Schmerzen handelt, andererseits liegt so der Schluss nahe, dass Etoricoxib nicht nur bei akuten postoperativen, sondern auch bei chronischen Schmerzen zuverlässig analgetisch wirksam ist.

Des Weiteren stellte sich in der zuvor angeführten Studie heraus, dass sowohl die Lebensqualität, als auch die Zufriedenheit der Patienten gesteigert wurden. In unserer Studie sind sowohl die von den Probanden empfundene Autonomie wie auch die körperlichen Beschwerden während des stationären Aufenthaltes ausgewertet worden. Nach Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol konnte hier jedoch keine Steigerung des Wohlbefindens festgestellt werden.

Zu beachten gilt hier, dass der PPP33-Fragebogen die Fragen nach dem körperlichen Wohlbefinden allgemein hält ([35], Fragen 16, 17, 20 – 22) und nicht etwa spezifisch die Nebenwirkungen von Opioidanalgetika behandelt. Lin et al. geben exakte Endpunkte an, die die Tolerabilität des Medikaments betreffen und zeigen so die Notwendigkeit auf, auch in der vorliegenden Studie genau diese unerwünschten Wirkungen abzufragen. Darunter fallen Ödeme und Hautrötungen sowie Pruritus, gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Hypertension, Palpitationen, Übelkeit und Kopfschmerzen.

Die von uns befragten Patienten litten unter akuten postoperativen Schmerzen und waren hospitalisiert, wobei es hier nur konsequent erscheint, dass die Behandelten das Gefühl hatten, viel von ihrer Autonomie eingebüßt zu haben – gerade im Verlauf der ersten 24 Stunden nach einer Operation, die in Vollnarkose durchgeführt wurde.

Nichtsdestotrotz lässt sich anhand der Ergebnisse der hier angeführten Studien feststellen, dass Etoricoxib nicht nur im Kopf-Hals-Bereich eine gute analgetische Wirksamkeit besitzt, sondern auch bei orthopädischen, unfallchirurgischen und abdominalen Operationen sowie bei chronischen Schmerzen.

#### **4.1.2 Tapentadol**

Tapentadol (Palexia Retard 100 mg) verfügt über einen dualen Wirkmechanismus. Als  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonist sowie Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer besitzt es eine Halbwertszeit von 4 Stunden und ist zur Behandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen geeignet. Das Medikament zeigt eine breite analgetische Effizienz bei multiplen Schmerzmodellen. Im Jahre 2010 hat Tapentadol die Zulassung für die Behandlung akuter Schmerzen erhalten, nachdem die Zulassung für den Einsatz bei chronischen Schmerzzuständen bereits zuvor erteilt worden war.

Eine im Jahr 2015 veröffentlichte Studie von Chen et al. beschäftigt sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Tapentadol Immediate Release (IR) bei der Behandlung akuter Schmerzen nach Hallux-valgus-Operation [10]. Die Phase-III-Studie, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, wurde in Taiwan durchgeführt. Je 60 Teilnehmer erhielten Tapentadol IR 50 mg oder 75 mg oder ein Placebo, jeweils oral alle 4 bis 6 Stunden über einen Zeitraum von 72 Stunden. Der primäre Endpunkt war die Summe der Unterschiede der Schmerzintensität (SPID 48), die unter Verwendung einer Varianzanalyse untersucht wurde. 41 Personen beendeten die Behandlung (davon 96,7 % Frauen, medianes Alter 44 Jahre). Die Hauptunterschiede der Schmerzintensität waren bei Tapentadol IR signifikant höher als bei Placebo. Sekundäre Endpunkte beinhalteten unter anderem die SPID-Werte nach 12, 24 und 72 Stunden sowie die Zeit bis zur Verwendung der Bedarfsmedikation. Es zeigte sich, dass Tapentadol IR 50 mg sowie 75 mg bei der Behandlung akuter Schmerzen effizienter waren als Placebo. Etwa 10 % der Patienten jeder Behandlungsgruppe litten unter Nebenwirkungen bestehend aus Schwindel, Übelkeit und Erbrechen.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es sich bei der Behandlung mit Tapentadol IR um eine adäquate Behandlung akuter postoperativer Schmerzen handele.

Die Untersuchung wurde, wie in der vorliegenden Studie auch, mit dem Ziel der Behandlung akuter Schmerzen durchgeführt. Chen et al. verwendeten jedoch kein retardiertes Tapentadol und wählten eine Dosierung von 50 mg bzw. 75 mg, im Gegensatz zu den von uns verwendeten 100 mg retardiertem Tapentadol. Da es nach konsequenter postoperativer Gabe von Tapentadol zu einer signifikanten Schmerzreduktion kam, lässt sich vermuten, dass es auch in unserer Studie bei konsequenter Gabe zu einer Senkung der Schmerzen im Verlauf sowie auch zum Zeitpunkt der Befragung gekommen wäre.

Der Artikel von Hartrick rezensiert die klinische Entwicklung von Tapentadol Immediate Release (IR) und schließt die Ergebnisse von klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien ein, die die Effizienz und Sicherheit von Tapentadol IR bei Patienten mit mittleren bis starken Schmerzen untersuchen [18].

In klinischen Studien mit Probanden, die unter mittleren bis schweren akuten postoperativen Schmerzen sowie Schmerzen aufgrund von Arthrose und/oder unterem Rückenschmerz litten, zeigte Tapentadol IR (50, 75 oder 100 mg, alle 4 bis 6 Stunden) eine ähnliche analgetische Effizienz wie der Opioidrezeptor-Agonist Oxycodon HCl IR (10 oder 15 mg, alle 4 bis 6 Stunden).

Bei vergleichbaren Dosen war Tapentadol IR jedoch mit signifikant geringerem Vorkommen von Übelkeit und/oder Erbrechen sowie Obstipation assoziiert. Ebenso kam es zu signifikant weniger Therapieabbrüchen unter Tapentadol IR im Vergleich zu Oxycodon IR.

Die Effizienz bezüglich verschiedener Schmerzmodelle und die überlegene gastrointestinale Toleranz machen Tapentadol IR laut Hartrick zu einer attraktiven Behandlungsoption bei der Linderung von mittleren bis schweren akuten Schmerzen.

Diese Veröffentlichung impliziert eine Gabe von Tapentadol in vier- bis sechsstündigem Abstand, um eine adäquate Reduktion akuter mittlerer bis schwerer Schmerzen zu erlangen. Als Konsequenz für die Ergebnisse dieser Studie ergibt sich daraus, dass es nach einer Operation unter Fortführung der medikamentösen Therapie mit Tapentadol, das eine Halbwertszeit von 4 Stunden besitzt, zu einer weiteren Reduktion postoperativ angegebener Schmerzen kommt. Außerdem kann es unter weiterer postoperativer Gabe des Medikaments zu einer Reduktion des postoperativen Analgetikabedarfes kommen.

Riemsma et al. führten eine systematische Überprüfung der Behandlung chronischer Schmerzen mit WHO-Stufe-3-Opioiden im Vergleich zu Tapentadol durch [30]. Zu diesen hochpotenten Analgetika zählen unter anderem Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin sowie Oxycodon.

Es wurden 13 elektronische Datenbanken sowie eine Reihe anderer Quellen von 1980 bis November 2010 durchsucht nach relevanten randomisierten, kontrollierten klinischen Studien über chronischen mittleren und schweren Schmerz, der mit Stufe-3-Opioiden behandelt wurde.



Der chronische Schmerz konnte nozizeptiv oder neuropathisch sein, maligne oder nicht maligne. Die Autoren führten 2 Analysen durch: je ein Outcome von Patienten mit schweren Schmerzen sowie von Patienten mit mittleren bis schweren Schmerzen. Als primären Endpunkt bewertete man die Schmerzintensität. Sekundäre Endpunkte waren die Schmerzlinderung (30 % bzw. 50 %), der globale Eindruck der Patienten bzgl. Änderung des Zustandes, Lebensqualität und Schlafqualität sowie Therapieabbrüche und das Auftreten unerwünschter Effekte.

Tapentadol zeigte statistisch relevante Resultate gegenüber Oxycodon bezüglich der Schmerzintensität, der Schmerzlinderung (30 % bzw. 50 %), dem globalen Eindruck der Zustandsänderung sowie die Lebensqualität betreffend.

Im Gegensatz zu Oxycodon kamen unerwünschte Wirkungen wie Obstipation, Übelkeit und Erbrechen seltener vor. Im primären Endpunkt war Tapentadol sowohl Hydromorphon als auch Morphin überlegen. Verglichen mit den Behandlungen mit Fentanyl, Hydromorphon, Morphin und Oxymorphon zeigten sich bei der Behandlung mit Tapentadol signifikant weniger gastrointestinale Nebenwirkungen, was letztlich zu deutlich weniger Therapieabbrüchen führte.

Wie in der durchgeführten Untersuchung zeigt sich auch hier, dass es unter Medikation mit Tapentadol zu einer postoperativen Schmerzreduktion kommt. Zusätzlich werden unerwünschte Wirkungen von Opioiden reduziert.

Zwar war hier der primäre Endpunkt die Verminderung chronischer Schmerzen und nicht des akuten postoperativen Schmerzes, doch zeigen die Studien in der Zusammenfassung auf, dass es offensichtlich unter Medikation mit Tapentadol zu einer signifikanten Reduktion von Schmerzen kommt, unabhängig von deren Genese.

Kritisch zu hinterfragen ist, welchen Anteil das präoperativ verabreichte Tapentadol an der Reduktion des postoperativen Schmerzes trägt. Da in der vorliegenden Studie beide Medikamente (90 mg Etoricoxib und 100 mg Tapentadol) vor der Operation verabreicht wurden, ist es nicht möglich, den Wirkanteil des einzelnen Präparates auszumachen. Um den Einzeleffekt herausstellen zu können, ist es notwendig, für jedes Medikament eine gesonderte Untersuchung durchzuführen.

Bunyak et al. untersuchten im Jahre 2010 die Sicherheit und Wirksamkeit von retardiertem Tapentadol bei der Behandlung chronischer unterer Rückenschmerzen [9].

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass Tapentadol ER den mittleren bis schweren unteren Rückenschmerz effektiv lindere und eine bessere gastrointestinale Toleranz als Oxycodon HCl CR besitze.

981 Patienten wurden 1:1:1 randomisiert und erhielten zweimal/Tag 100 – 250 mg retardiertes Tapentadol, zweimal/Tag 20 – 50 mg Oxycodon HCl Controlled Release oder reines Placebo. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über 15 Wochen. Davon wurden 3 Wochen für die Dosisanpassung verwendet und 12 Wochen für die Erhaltung der Dosis.

Die Auswertung der Daten ergab, dass die durchschnittliche Schmerzintensität unter retardiertem Tapentadol sowie auch unter Oxycodon HCl CR in der zwölften Woche und während der Erhaltungsperiode im Vergleich zum Placebo geringer ausfiel. Retardiertes Tapentadol war jedoch mit weniger unerwünschten Wirkungen assoziiert als Oxycodon HCl CR. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit und Erbrechen wurden von 43,7 % der Patienten berichtet, die Tapentadol ER einnahmen. Von den mit Oxycodon behandelten Patienten litten 61,9 % unter den genannten Nebenwirkungen.

Die Wirksamkeit wurde als Abweichung der durchschnittlichen Schmerzintensität (0 - 11 Punkte NRS) von der Baseline in der zwölften Einnahmewoche und während der Erhaltungszeit erfasst. Unerwünschte Wirkungen wurden während der Studie aufgezeichnet.

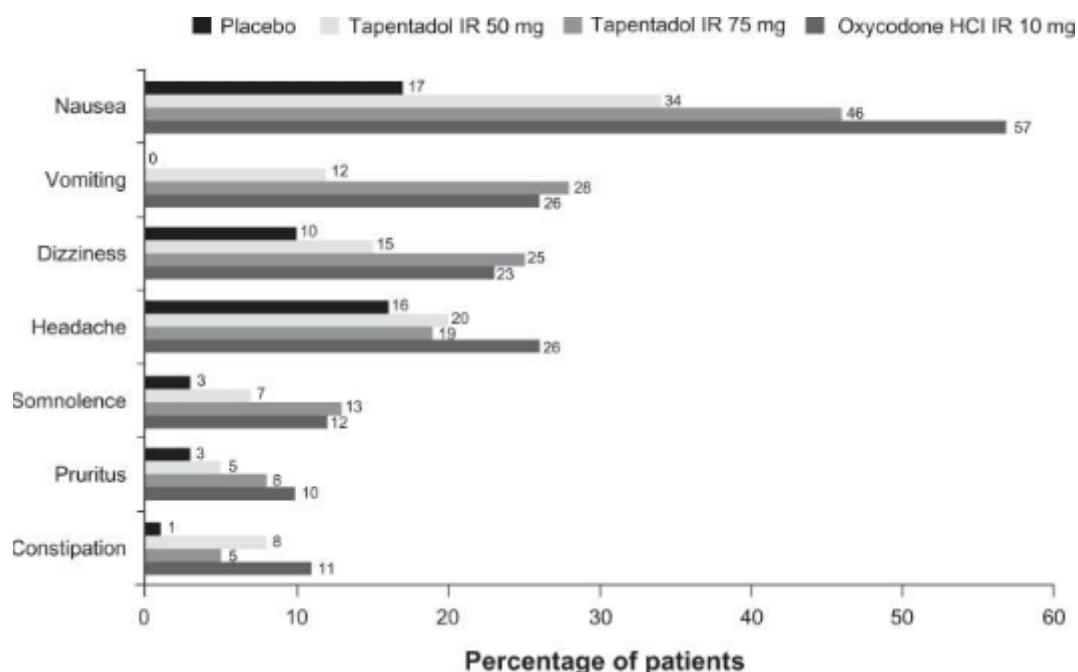
Im Gegensatz zu den vorangehenden Studien wurde bei Bunyak et al. – wie auch in der vorliegenden Untersuchung – retardiertes Tapentadol verwendet. Auch hier kam es zu einer Senkung der Schmerzintensität, dies jedoch bei einer 15-wöchigen Behandlung chronischer Schmerzen. Das seltenere Auftreten unerwünschter Wirkungen wie Obstipation, Übelkeit und Erbrechen legt nahe, dass Tapentadol eher verwendet werden sollte als das nebenwirkungsreichere Oxycodon HCl. Bezogen auf unsere Studie empfiehlt sich die konsequente postoperative Gabe von Tapentadol, um Schmerzen zuverlässig entgegenzuwirken.

Afilalo et al. stellen fest, dass die unzureichende Behandlung akuter Schmerzen in vielen Gesundheitsbereichen verbreitet sei [1]. So könne das insuffiziente Management akuter Schmerzen zu einem schlechten Outcome von Patienten sowie zu potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Opioide bieten Erleichterung bei mittleren bis schweren akuten Schmerzen, wobei die Therapie mit reinen  $\mu$ -Opioid-Agonisten oft von Nebeneffekten wie z. B. opioidinduzierter Übelkeit und Erbrechen limitiert wird.

Tapentadol ist ein neues, zentral wirkendes Analgetikum mit zwei Wirkmechanismen: einem  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten sowie einem Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer. Die analgetischen Effekte von Tapentadol sind unabhängig von einer metabolischen Aktivierung, Tapentadol hat keine aktiven Metaboliten. Deshalb ist Tapentadol theoretisch mit einem geringen Potenzial für interindividuelle Wirksamkeitsunterschiede und Drug-Drug-Wechselwirkungen assoziiert.

Vorangehende Phase-III-Studien mit Patienten mit verschiedenen Arten mittlerer bis schwerer Schmerzen haben gezeigt, dass Tapentadol IR (50 bis 100 mg, alle 4 bis 6 Stunden) eine vergleichbare Analgesie zu einem reinen  $\mu$ -Agonisten wie Oxycodon HCl IR (10 oder 15 mg, alle 4 bis 6 Stunden) bietet – bei gleichzeitig geringerem Vorkommen von Übelkeit, Erbrechen und Obstipation.

Die Autoren halten die Verwendung von Tapentadol für eine verbesserte Behandlungsmöglichkeit akuter Schmerzen. In *Abbildung 27* wird deutlich, dass Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Somnolenz, Juckreiz und Obstipation nach Einnahme von Tapentadol weniger häufig auftraten als nach Einnahme von Oxycodon HCl IR 10 mg.



*Abbildung 27: Unerwünschte Wirkungen nach Tapentadol. Abszisse: prozentualer Anteil der Patienten. Ordinate: Nebenwirkungen [1].*

Wie in der vorangehenden Studie hat sich auch hier eine signifikante Reduktion der Schmerzen gezeigt.

Afilalo et al. befassen sich mit der Behandlung akuter Schmerzen, sodass deren Untersuchung eher mit der unseren verglichen werden kann als die vorangehenden Veröffentlichung von Riemsma und Bunyak. Den Ergebnissen zufolge kommt es unter alleiniger perioperativer Medikation mit Tapentadol zu einer Reduktion akuter Schmerzen, und es lässt sich vermuten, dass die Reduktion postoperativer Schmerzen bei HNO-Patienten in einem signifikanten Maß auf Tapentadol zurückzuführen ist.

### ***4.1.3 Geschlecht und Alter als prädiktive Faktoren für Schmerzen***

In der Literatur findet man zahlreiche Studien, die mögliche Erklärungen dafür aufzeigen, dass das niedrige Alter sowie das weibliche Geschlecht der Patienten wichtige Faktoren für das Aufkommen postoperativer Schmerzen sind.

Manson hält in seinem Artikel fest, dass unter Frauen ein höheres Aufkommen verschiedener Schmerzzustände herrsche und entzündungsvermittelte Störungen bei ihnen häufiger auftreten als beim männlichen Geschlecht [26]. Außerdem bestehen Nachweise dafür, dass die Reaktion auf Analgetika bei den beiden Geschlechtern unterschiedlich ist [17]. Die Begründung liege darin, dass Östrogene, Progesteron und andere Geschlechtshormone eine komplexe Rolle bei Entzündungsprozessen sowie bei der Antwort auf Schmerzen spielen. Im zentralen Nervensystem werden Mikrogliazellen, die ebenfalls Rezeptoren für Geschlechtshormone besitzen, als Antwort auf inflammatorische Reize, freigesetzte Zytokine und andere pronozizeptive Mediatoren aktiviert und verstärken so die Schmerzreaktion. Sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem werden in diese komplexen Prozesse einbezogen. Es wurden Geschlechtsunterschiede in Bezug auf opioiderge, dopaminerge, serotonerge und andere schmerzbezogene Systeme festgestellt. Außerdem bestehen Hinweise darauf, dass diese Unterschiede in der reproduktiven Phase am ausgeprägtesten sind. Hier bietet sich ein möglicher Erklärungsansatz dafür, dass das niedrige Alter ebenso wie das weibliche Geschlecht bedeutende prädiktive Faktoren für das Entstehen postoperativer Schmerzen sind [16]. Zudem spielen psychologische Faktoren eine wichtige Rolle. Smitherman stellt fest, dass das Geschlecht, soziales Rollenverständnis sowie Coping-Strategien eine große Bedeutung beim Umgang mit Schmerzen haben. Experimentell waren Unterschiede in der Schmerzschwelle und Toleranz von Schmerzen festzustellen [36]. Auch McGreevy fand mögliche Einflussfaktoren auf die Schmerzempfindung heraus, so z. B. Ängstlichkeit, Depression, katastrophisierendes Denken, Traumata und körperliche sowie geistige Behinderungen [27].

## 4.2 Ergebnisdiskussion

Zur Diskussion steht nun die Möglichkeit, die Gabe von Tapentadol auch postoperativ fortzuführen. Diese Frage stellt sich auch beim Zusammenfassen der Ergebnisse über die postoperative Reduktion von Schmerzen nach präoperativer Gabe von Etoricoxib.

Zu untersuchen ist, ob die HNO-Patienten, die präoperativ eine Dosis Etoricoxib/Tapentadol erhalten haben, auch von einer weiteren konsequenten postoperativen Gabe über einen definierten Zeitraum profitieren würden. Betrachtet man die Ergebnisse der angeführten Veröffentlichungen, ist eine konsequente postoperative Gabe von Etoricoxib bzw. Tapentadol sinnvoll, um eine deutliche Schmerzreduktion im gesamten perioperativen Verlauf zu erreichen. Dabei gilt es zu bemerken, dass unter der Gabe von Tapentadol deutlich weniger unerwünschte Wirkungen (vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen) auftreten (*Abbildung 27*). Nach Einnahme von Tapentadol zeigte sich anhand der vorgestellten Studien eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen, die unter der Therapie mit Opioiden auftraten.

Etoricoxib betreffend stellt sich die Frage, ob die in den Studien dokumentierte postoperative Reduktion der benötigten Analgetika dadurch erklärt werden kann, dass die Patienten in den angeführten Studien 120 mg des Medikaments präoperativ erhielten und nicht 90 mg wie in unserer Studie, bei der sich dieser Effekt nicht zeigte.

Des Weiteren ist unklar, welchen Anteil an der Reduktion der Schmerzen das jeweilige Medikament trägt. Hierzu ist es notwendig, eine Erhebung unter strikter Gabe nur eines der beiden Medikamente durchzuführen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die vorliegenden Ergebnisse bezüglich einer unmittelbar postoperativen Schmerzreduktion nach Einnahme von Etoricoxib und Tapentadol mit den Ergebnissen der Literatur vergleichbar sind. Trotzdem zeigt sich ein nur geringer Einfluss der Prämedikation auf den postoperativen Schmerz. Als bedeutende Prädiktoren für den postoperativ empfundenen Schmerz ergeben sich das weibliche Geschlecht sowie ein niedriges Alter.

Als praktische Konsequenz resultiert aus den Ergebnissen, dass eine präoperative Medikation mit Etoricoxib und Tapentadol zu einer Reduktion der unmittelbar postoperativ empfundenen Schmerzen beiträgt und daher verordnet werden kann. Außerdem zeigen die genannten Studienergebnisse, dass es nach zusätzlich postoperativer Gabe eines bzw. beider Medikamente weiterhin zu einer deutlichen Schmerzreduktion im Verlauf kommt,

was zur Zufriedenheit und zum allgemeinen Wohlbefinden der Patienten beiträgt. Aufgrund dessen sollte eine konsequente Gabe der Medikamente auch im postoperativen Intervall erfolgen, sofern ein Schmerzwert von  $\geq 3$  erreicht wird. Vor dem Hintergrund der Einsparung von Analgetika muss jedoch untersucht werden, ob eine postoperative Gabe beider Medikamente notwendig ist oder ob ein Präparat ausreicht.

### 4.3 Methodendiskussion

Einschränkungen in der Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich der Methodik bestehen insofern, dass die Untersuchung nicht randomisiert und nicht placebokontrolliert durchgeführt wurde. Es wurde keine doppelte Verblindung der Teilnehmer vorgenommen.

Es gilt kritisch zu bemerken, dass der PPP33-Fragebogen durch die Untersucher bei den Patienten wieder abgeholt wurde. Um eine vollständige Anonymität zu gewährleisten, wäre eine Rücksendung per Post notwendig gewesen.

Es lag im jeweiligen Ermessen des Anästhesisten, der das Aufklärungsgespräch für die Narkose vornahm, welches Medikament der Patient präoperativ erhielt. Somit haben mutmaßlich ängstliche Patienten eher ein Benzodiazepin verordnet bekommen und weniger ängstliche Patienten Etoricoxib und/oder Tapentadol.

Es ist anzunehmen, dass auch das Alter eine nicht geringe Rolle spielt. In höherem Alter und somit mehr Erfahrung bzw. längeren Krankheitsgeschehen und -erlebnissen können Patienten ihren postoperativ zu erwartenden Schmerz besser einschätzen und sind womöglich weniger ängstlich. Junge, „krankheitsunerfahrene“ Patienten fürchten sich eher vor einer bevorstehenden Operation und sind weniger tolerant gegenüber postoperativen Schmerzen. Dies zeigt sich auch anhand der vorliegenden Ergebnisse: Junge Patienten gaben im Durchschnitt stärkere Schmerzen an als ältere Behandelte. Somit scheint hier eine präoperative Medikation mit Analgetika durchaus sinnvoll zu sein – eventuell sogar in Kombination mit einem Benzodiazepin.

Der Vorteil einer Prämedikation durch verschiedene Ärzte besteht darin, dass auf diese Weise ein *Selection Bias* reduziert wird: Besitzt ein Anästhesist eine Präferenz für die Verordnung von Benzodiazepinen, hält vielleicht ein anderer die präoperative Gabe von Etoricoxib und Tapentadol oder deren Kombination für sinnvoller.

Weiterhin ergibt sich eine Einschränkung in der Aussagekraft der Ergebnisse, da verschiedene Operationen mit unterschiedlich zu erwartenden Schmerzintensitäten durchgeführt wurden. Dies resultiert daraus, dass das befragte Kollektiv alle Patienten der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde umfasste. Einige von ihnen erhielten aufwendige Operationen, bei anderen wurden lediglich kleine diagnostische Eingriffe vorgenommen, bei denen die postoperativ zu erwartende Schmerzintensität als sehr gering einzustufen war.



In die Auswertung wurde nicht aufgenommen, welche Medikamente ein Patient während der Operation sowie im Aufwachraum erhalten hat. Die Anwendung verschiedener Opiate wie Fentanyl, Sufentanil oder das deutlich kürzer wirksame Remifentanil tragen schon vor Ausleitung der Narkose zur Behandlung postoperativer Schmerzen bei und beeinflussen den unmittelbar postoperativ angegebenen Wert auf der numerischen Ratingskala.

## 5 Zusammenfassung

In der modernen Schmerztherapie gewinnen Patientenzufriedenheit und Wirtschaftlichkeit immer mehr an Bedeutung. Bei der Vielzahl von Analgetika ist es daher notwendig, deren Verwendung im Rahmen von Standard Operating Procedures regelmäßig zu evaluieren. Auch gilt es, die Zufriedenheit der Behandelten in die Auswertungen einzubeziehen, da der Erfolg einer medizinischen Maßnahme aus Patientensicht mit einer konsequenten Behandlung ihrer Beschwerden einhergeht und somit dem Image von Kliniken dient.

Zielsetzung der Studie war es, die Auswirkung einer präoperativen Gabe von 90 mg Etoricoxib und 100 mg Tapentadol auf die Reduktion postoperativer Schmerzen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich im Vergleich zu einer standardisierten perioperativen Routine-Schmerztherapie (Metamizol/Piritramid/Ibuprofen) zu beurteilen. Zudem wurden die Dimensionen *Körperliche Beschwerden*, *Autonomie* und *Schmerzen* mit Hilfe des PPP33-Fragebogens ausgewertet.

Die Patienten wurden innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach den Operationen zu ihren Schmerzen im Operationsgebiet befragt. Messinstrument war die numerische Ratingskala. Dabei sollten sie angeben: je einen Wert für den unmittelbar postoperativen Schmerz, für Schmerzen im Verlauf sowie zum aktuellen Befragungszeitpunkt. Des Weiteren erhielten die Patienten den PPP33-Fragebogen, der im Universitätsklinikum Marburg als Routine-Befragungsinstrument zur Bewertung perioperativer Qualität während eines Krankenhausaufenthaltes dient.

Es ergaben sich 734 vollständig auswertbare Datensätze. Bei einem Anteil von 39 % weiblichen Patienten und 61 % männlichen Patienten mit einer Altersspanne von 18 bis 92 Jahren erhielten 315 Personen Etoricoxib und Tapentadol in Kombination. Mit einem p-Wert von 0,0006 ergab sich daraus eine signifikante Reduktion postoperativer Schmerzen. Bezüglich der Schmerzen im Verlauf, der aktuellen Schmerzen sowie des postoperativen Analgetikaverbrauchs war keine signifikante Reduktion zu erkennen. Auch kam es nach Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol weder zu einer Verminderung postoperativer körperlicher Beschwerden, noch zu einer Steigerung der empfundenen Autonomie während des Krankenhausaufenthaltes.

Als Konsequenz aus den Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass im Weiteren noch der Anteil jedes einzelnen Medikamentes an der postoperativen Schmerzreduktion untersucht werden muss, um bestenfalls die Schmerzmittel auf eines reduzieren zu können, das ein Patient während seines Krankenhausaufenthaltes zur konsequenten Schmerztherapie erhält.

Ziel für die Zukunft sollte es sein, medikamentöse Regime so anzupassen und regelmäßig zu überprüfen, dass diese zu einer optimalen Analgesie beitragen. Weiterhin sollten die Behandlungsstrategien die perioperative Qualität sowie das Wohlbefinden der Patienten im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes steigern und so den Bedürfnissen und Erwartungen der Patienten gerecht werden.

## 6 Summary

Patient satisfaction and efficiency are continuously gaining in importance in modern pain management. Therefore, it is necessary to evaluate the usage of the majority of analgesics within the scope of Standard Operating Procedures on a regular basis. Furthermore, it is important to take into account the satisfaction of the patient, as the success of a medical procedure from the patient's point of view is accompanied by the consistent treatment of the symptoms and therefore serves the image of medical centers.

The goal of the study was to assess the impact of preoperative administration of 90 mg Etoricoxib and 120 mg Tapentadol on the reduction of postoperative pain in the ear, nose and throat region in comparison to a standardized perioperative pain treatment (Metamizole, Piritramide, Ibuprofen). Moreover, the dimensions *Physical Ailments*, *Autonomy* and *Pain* were evaluated by means of the PPP33 survey.

Patients were questioned about their pain in the area of operation within 24 to 48 hours after the procedures. Measuring instrument was the numeric rating scale. They were required to make three ratings; one for immediate postoperative pain, one for pain in the process, as well as the pain at the current point in time. In addition, patients received the PPP33 survey, which serves as a routine surveying tool at the university hospital Marburg for the evaluation of perioperative quality during a hospital stay.

The result were 734 completely analyzable sets of data. At a percentage of 39% female patients and 61% male patients between the ages of 18 to 92, 315 people received a combination of Etoricoxib and Tapentadol. At a p-value of 0,0006 this resulted in a significant reduction of postoperative pain. There was no significant reduction noticeable in terms of pain in the process, current pain or postoperative analgesics consumption. Furthermore, there was no decrease in postoperative physical ailment or increase in perceived autonomy during the hospital stay after premedication with Etoricoxib and Tapentadol.

As a consequence of those results it can be concluded that it subsequently needs to be examined which part each medication plays in postoperative pain reduction, so that the pain medication can be reduced to one drug that the patient will receive for consistent pain management during their hospital stay.

The future goal should be to adjust the medicinal regime and review it on a regular basis in a way that it contributes to the ideal analgesia. Additionally, these should increase the perioperative quality as well as the well-being of the patient during their hospital stay and therefore satisfy the needs and expectations of the patients.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Afilalo M (2010) Tapentadol immediate release. A new treatment option for acute pain management. JPR:1. doi:10.2147/JPR.S4989
2. Argoff CE (2014) Recent management advances in acute postoperative pain. Pain Pract 14(5):477–487. doi:10.1111/papr.12108
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2005) Arcoxia Fachinformation. [http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2005/65\\_20050200.pdf](http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2005/65_20050200.pdf). Zugegriffen: 12. Mai 2016
4. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F (1998) The Comparative Effects of Postoperative Analgesic Therapies on Pulmonary Outcome. Anesthesia & Analgesia 86(3):598–612. doi:10.1213/00000539-199803000-00032
5. Bannister K (2015) Opioid-induced hyperalgesia: where are we now? Curr Opin Support Palliat Care 9(2):116–121. doi:10.1097/SPC.0000000000000137
6. Beattie WS, Badner NH, Choi P (2001) Epidural Analgesia Reduces Postoperative Myocardial Infarction. A Meta-Analysis. Anesthesia & Analgesia 93(4):853–858. doi:10.1097/00000539-200110000-00010
7. Bisgaard T, Rosenberg J, Kehlet H (2005) From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy. A prospective follow-up analysis. Scand J Gastroenterol 40(11):1358–1364. doi:10.1080/00365520510023675
8. Brown JD, Daniels SE, Bandy DP, Ko AT, Gammaitoni A, Mehta A, Boice JA, Losada MC, Peloso PM (2013) Evaluation of multiday analgesia with etoricoxib in a double-blind, randomized controlled trial using the postoperative third-molar extraction dental pain model. Clin J Pain 29(6):492–498. doi:10.1097/AJP.0b013e318260c144
9. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, Lange B, Lange C, Etropolski M (2010) Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. Expert Opin Pharmacother 11(11):1787–1804. doi:10.1517/14656566.2010.497720
10. Chen Y, Chiang C, Huang P, Huang J, Karcher K, Li H (2015) Tapentadol immediate-release for acute postbunionectomy pain. A phase 3, randomized, double-blind,

- placebo-controlled, parallel-group study in Taiwan. *Curr Med Res Opin* 31(11):2001–2009. doi:10.1185/03007995.2015.1082992
11. Clarke R, Derry S, Moore RA (2014) Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD004309. doi:10.1002/14651858.CD004309.pub4
  12. Costantini R, Affaitati G, Fabrizio A, Giamberardino MA (2011) Controlling pain in the post-operative setting. *CP* 49(02):116–127. doi:10.5414/CP201401
  13. Drdla R, Gassner M, Gingl E, Sandkühler J (2009) Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal. *Science* 325(5937):207–210. doi:10.1126/science.1171759
  14. Eberhart LHJ, Geldner G, Wulf H, Kranke P (2005) Patientenerwartungen an die moderne Anästhesie. *Die Medizinische Welt – aus der Wissenschaft in die Praxis* 56(6):260
  15. Eberhart, P. Kranke, W. Bündgen (2004) Entwicklung und Evaluation eines neuen Instruments zur Patientenbeurteilung in der perioperativen Phase (PPP-Fragebogen). *Anästh Intensivmed*:436–445
  16. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL (2009) Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 10(5):447–485. doi:10.1016/j.jpain.2008.12.001
  17. Fillingim RB, Gear RW (2004) Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. - PubMed - NCBI. *Eur J Pain* (5):413–425
  18. Hartrick CT (2009) Tapentadol immediate release for the relief of moderate-to-severe acute pain. *Expert Opin Pharmacother* 10(16):2687–2696. doi:10.1517/14656560903313734
  19. Herdegen T (Hrsg) (2010) *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag
  20. IASP Taxonomy - IASP. <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain>. Zugriffen: 11. Dezember 2015
  21. Kassenärztliche Bundesvereinigung Wirkstoff AKTUELL - Ausgabe 03/2012. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Tapentadol.pdf>. Zugriffen: 12. Mai 2016
  22. Kehlet H, Wilmore DW (2002) Multimodal strategies to improve surgical outcome. *The American Journal of Surgery* 183(6):630–641. doi:10.1016/S0002-9610(02)00866-8

23. Kröner-Herwig B (2011) Schmerz als biopsychosoziales Phänomen – eine Einführung. In: Kröner-Herwig B (Hrsg) Schmerzpsychotherapie. Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung; [komplett aktualisiert], 7. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, S 3–14
24. Lierz P, Losch H, Felleiter P (2012) Evaluation of a single preoperative dose of etoricoxib for postoperative pain relief in therapeutic knee arthroscopy: a randomized trial. *Acta Orthop* 83(6):642–647. doi:10.3109/17453674.2012.747053
25. Lin H, Cheng T, Wang J, Lee C, Chen M, Lei V, Lac C, Gammaitoni AR, Smugar SS, Chen W (2010) Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis* 13(2):144–150. doi:10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x
26. Manson JE (2010) Pain: sex differences and implications for treatment. *Metab Clin Exp*:16–20. doi:10.1016/j.metabol.2010.07.013
27. McGreevy K, Bottros MM, Raja SN (2011) Preventing Chronic Pain following Acute Pain: Risk Factors, Preventive Strategies, and their Efficacy. *Eur J Pain Suppl* 5(2):365–372. doi:10.1016/j.eujps.2011.08.013
28. Moseley GL, Butler DS (2015) Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. *J Pain* 16(9):807–813. doi:10.1016/j.jpain.2015.05.005
29. Perkins FM, Kehlet H (2000) Chronic Pain as an Outcome of Surgery. *Anesthesiology* 93(4):1123–1133. doi:10.1097/00000542-200010000-00038
30. Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Misso K, Schäfer M, Kleijnen J, Stürzebecher S (2011) Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 27(10):1907–1930. doi:10.1185/03007995.2011.611494
31. Rodgers A (2000) Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia. Results from overview of randomised. *BMJ* 321(7275):1493. doi:10.1136/bmj.321.7275.1493
32. S3-Leitlinie "Behandlung akuterperioperativer und posttraumatischerSchmerzen". [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-025l\\_S3\\_Behandlung\\_akuter\\_perioperativer\\_und\\_posttraumatischer\\_Schmerzen\\_abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-025l_S3_Behandlung_akuter_perioperativer_und_posttraumatischer_Schmerzen_abgelaufen.pdf). Zugegriffen: 11. Mai 2016
33. Shah R, Mahajan A, Shah N, Dadhania AP (2012) Preemptive analgesia in third molar impaction surgery. *Natl J Maxillofac Surg* 3(2):144–147. doi:10.4103/0975-5950.111368



34. Siddiqui AK (2008) The effect of etoricoxib premedication on postoperative analgesia requirement in orthopedic and trauma patients. - PubMed - NCBI. Saudi Med J (7):966–970
35. Simon M Erstellung und Validierung eines Fragebogens für die Patientenbeurteilung der perioperativen Phase : PPP33-Fragebogen, S 1–93
36. Smitherman TA, Ward TN (2011) Psychosocial factors of relevance to sex and gender studies in headache. Headache 51(6):923–931. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01919.x
37. Stichtenoth DO (2004) The second generation of COX-2 inhibitors: clinical pharmacological point of view. Mini Rev Med Chem 4(6):617–624
38. Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, Lange C, Göhler K (2007) Absorption, metabolism, and excretion of <sup>14</sup>C-labeled Tapentadol HCl in healthy male subjects. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics 32(3):163–169. doi:10.1007/BF03190478
39. Viscusi ER, Frenkl TL, Hartrick CT, Rawal N, Kehlet H, Papanicolaou D, Gammaitoni A, Ko AT, Morgan LM, Mehta A, Curtis SP, Peloso PM (2012) Perioperative use of etoricoxib reduces pain and opioid side-effects after total abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study. Curr Med Res Opin 28(8):1323–1335. doi:10.1185/03007995.2012.707121
40. White PF (2008) Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. Curr Opin Investig Drugs 9(1):76–82
41. Zannikos PN, Smit JW, Stahlberg H, Wenge B, Hillewaert VM, Etropolski MS (2013) Pharmacokinetic evaluation of tapentadol extended-release tablets in healthy subjects. J Opioid Manag 9(4):291–300. doi:10.5055/jom.2013.0171
42. Ziele Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. Ziele. <http://dgschmerzmedizin.de/ziele.html>. Zugriffen: 11. Mai 2016
43. Zor ZF, Isik B, Cetiner S (2014) Efficacy of preemptive lornoxicam on postoperative analgesia after surgical removal of mandibular third molars. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 117(1):27–31. doi:10.1016/j.oooo.2013.08.027

## 8 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer Schmerzen [27].</i>	2
<i>Abbildung 2: Altersverteilung männlicher und weiblicher Patienten. Abszisse: Alter der Patienten in Jahren. Ordinate: Anteil männlicher und weiblicher Patienten.</i>	17
<i>Abbildung 3: Anteil der Patienten, die Etoricoxib und/oder Tapentadol oder keine Prämedikation erhielten.</i>	19
<i>Abbildung 4: Prozentualer Anteil einzelner Schmerzangaben auf der NRS. Abszisse: Schmerzwerte auf der NRS. Ordinate: Prozentualer Anteil der Patienten, die entsprechende Schmerzangabe äußerten.</i>	21
<i>Abbildung 5: Schmerzangaben <math>&gt; 0</math> nach Erhalt einer Prämedikation und ohne Prämedikation. Abszisse: Alter der Patienten. Ordinate: Prozentualer Anteil der Patienten mit einer Schmerzangabe <math>&gt; 0</math>.</i>	22
<i>Abbildung 6: Schmerzangaben <math>\geq 3</math> nach Erhalt einer Prämedikation und ohne Prämedikation. Abszisse: Alter der Patienten. Ordinate: Prozentualer Anteil der Patienten mit Schmerzangabe <math>\geq 3</math>.</i>	23
<i>Abbildung 7: Unmittelbar postoperativer Schmerz.</i>	25
<i>Abbildung 8: Pareto-Diagramm der transformierten Schätzer – Unmittelbar postoperativer Schmerz.</i>	25
<i>Abbildung 9: Schmerzen im Verlauf.</i>	26
<i>Abbildung 10: Pareto-Diagramm der transformierten Schätzer – Schmerzen im Verlauf.</i>	27
<i>Abbildung 11: Aktueller Schmerz.</i>	27
<i>Abbildung 12: Pareto-Diagramm der transformierten Schätzer – Aktueller Schmerz.</i>	28
<i>Abbildung 13: Postoperativer Analgetikaverbrauch.</i>	29
<i>Abbildung 14: Pareto-Diagramm der transformierten Schätzer – Postoperativer Analgetikaverbrauch.</i>	29
<i>Abbildung 15: Kein Erhalt einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol. Abszisse: Fragen, aus denen sich die Dimension Körperliche Beschwerden zusammensetzt. Ordinate: Prozentualer Anteil der Antworten auf der vierstufigen Likert-Skala der Gruppe ohne Erhalt der Prämedikation.</i>	31
<i>Abbildung 16: Erhalt von Etoricoxib und Tapentadol.</i>	32
<i>Abbildung 17: Kein Erhalt einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol. Abszisse: Fragen, aus denen sich die Dimension Autonomie zusammensetzt. Ordinate:</i>	

<i>Prozentualer Anteil der Antworten auf der vierstufigen Likert-Skala der Gruppe ohne Erhalt der Prämedikation.</i> .....	33
<i>Abbildung 18: Erhalt von Etoricoxib und Tapentadol.</i> .....	34
<i>Abbildung 19: Kein Erhalt einer Prämedikation mit Etoricoxib und Tapentadol.</i> .....	35
<i>Abbildung 20: Erhalt von Etoricoxib und Tapentadol.</i> .....	36
<i>Abbildung 21: Randomisierung der Teilnehmer in Behandlungsgruppen [8].</i> .....	38
<i>Abbildung 22: Durchschnittlicher und maximaler Schmerz am 2. und 3. Behandlungstag unter Medikation [8].</i> .....	39
<i>Abbildung 23: Prozentualer Anteil der Patienten, die an Tag 2 und Tag 3 weitere Schmerzmittel benötigten [8].</i> .....	40
<i>Abbildung 24: Postoperativer Analgetikaverbrauch.</i> .....	41
<i>Abbildung 25: Kumulativer Morphinverbrauch, Schmerzen in Ruhe sowie Schmerzen bei Bewegung.</i> .....	42
<i>Abbildung 26: Unerwünschte Wirkungen von Etoricoxib [25].</i> .....	47
<i>Abbildung 27: Unerwünschte Wirkungen nach Tapentadol. Abszisse: prozentualer Anteil der Patienten. Ordinate: Nebenwirkungen [1].</i> .....	53





Die übrigen Abbildungen wurden mit Hilfe der statistischen Software JMP, Version 8 des SAS-Institutes entworfen sowie mit Hilfe der Tabellenfunktion von Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation.

## 9 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Relative Potenz der Opioide im Vergleich zu Morphin (Analgetische Potenz = 1). .....</i>	13
<i>Tabelle 2: Umrechnungsfaktoren für die Normierung nichtsteroidaler Antiphlogistika. ....</i>	13
<i>Tabelle 3: HNO- und MKG-Eingriffe und zu erwartende Schmerzintensitäten. ....</i>	16
<i>Tabelle 4: 4-Felder-Tafel über den Erhalt der Prämedikation/keiner Prämedikation. .</i>	18
<i>Tabelle 5: Schmerzangaben zu definierten Zeitpunkten. ....</i>	20

## 10 Anhang

## 10.1 PPP33- Fragebogen

 <b>Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie - Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH</b> Direktor Prof. Dr. med. H. Wulf Standort Marburg		<b>Patientenfragebogen</b> <b>Anästhesie</b>		200528							
Geschlecht <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich		Alter (Jahre) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Datum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Narkose-Datum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Fall-Nr. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
Klargrafieticket bitte exakt kleben		Barcode-Etikett bitte exakt kleben		Trifft nicht zu / Trifft nie zu		Trifft eher weniger zu		Trifft weitgehend zu		Trifft voll zu / Trifft immer zu	
Ich wurde von den Ärzten ausreichend und gut verständlich über den geplanten Eingriff informiert.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Ich hatte nach dem Eingriff großen Durst, durfte aber nichts trinken.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich wurde über den Zeitplan meines Eingriffs informiert. Dieser wurde dann auch weitestgehend eingehalten.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Ich konnte nach dem Eingriff selbständig auf die Toilette gehen.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Die Ergebnisse meiner Voruntersuchungen wurden mir rechtzeitig und gut verständlich mitgeteilt.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Ich fühle mich jetzt wieder so wohl, dass ich mich komplett selbst versorgen kann.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich konnte bei den Gesprächen mit den Ärzten mitbestimmen, was und wie viel ich erfahre.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Ich hatte Probleme mit der Verdauung.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich konnte mir sicher sein, dass die Ärzte in meinem Sinne entscheiden.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Ich habe Übelkeit empfunden oder musste erbrechen.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich wurde von den Ärzten behandelt, die ich vor dem Eingriff kennen gelernt habe.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Ich hatte Beschwerden durch Katheter und Schläuche (z.B. Magensonde, Urinkatheter, Drainagen und Infusionen).		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich hatte die Zeit vor dem Eingriff Angst und war während der Wartezeiten unruhig und aufgeregt.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Ich hatte ausreichend Ruhe und konnte mich gut erholen.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich habe vor oder nach dem Eingriff gefroren oder gezittert.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Ich konnte nachts ungestört, gut und erholsam schlafen.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich habe nach dem Eingriff schnell wieder die Kontrolle über meinen Körper erlangt.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Ich fühle mich jetzt wieder belastbar, fit und aktiv.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich war nach dem Eingriff zu schwach, mich im Bett aufzurichten, richtig zu schlucken oder zu husten.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Die Patienten werden vom Personal ernst genommen und fühlen sich nie ausgeliefert oder hilflos.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich war nach dem Eingriff schnell wieder orientiert und konnte mich gut verständlich äußern.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Meine Beschwerden wurden ausreichend beachtet und behandelt.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich erhielt nach dem Eingriff ausreichende Informationen über den Verlauf und das Ergebnis.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Pflegepersonal und Ärzte geben sich Mühe freundlich und zugewandt zu sein.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich hatte starke Schmerzen im Operationsgebiet.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Es war genügend Personal vorhanden, das gut zusammenarbeitete.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich hatte starke Schmerzen an anderen Körperstellen (z.B. Kopf-, Hals-, Rücken-, Brust- oder Gelenkschmerzen).		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Ich fühlte mich in der Klinik gut betreut und geborgen.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Meine Schmerzen waren außer Kontrolle und hätten noch besser behandelt werden müssen.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Ich konnte mich in der Klinik gut zurechtfinden (z.B. durch Beschilderungen oder Patienteninformationen).		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich hatte Probleme beim Wasserlassen.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Die Ausstattung und Sauberkeit der Zimmer sowie der sanitären Einrichtungen war tadellos.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Ich hatte Probleme beim Wasserlassen.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja		Die Verpflegung in der Klinik war tadellos.		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ja					
Gibt es weitere wichtige Anliegen, Beschwerden oder Sorgen, die Sie uns mitteilen möchten und die in diesem Fragebogen nicht enthalten sind? Wenn ja, bitte die Rückseite benutzen. Vielen Dank!											
 <b>MEDILINO</b> (040) 41 62 68-0 11.07.2007/214/1093/2 <small>Tafel des Formulare beim nächsten Patiententest zum Patient annehmen</small>		Eberhart, Kranke, Simon, Celik: "PPP33-Fragebogen Ausgezeichnet mit dem LILLY QUALITY OF LIFE-PREIS 2004									

## 10.2 Dokumentationsbogen für die Patientenbefragung

Datum Befragung:

Patientenetikett

PPP33- Bogen Nr.

Schmerzen

Medikation

		postop.:  Verlauf:  aktuell:	Prämedikation:  postop. Analgesie:
		postop.:  Verlauf:  aktuell:	Prämedikation:  postop. Analgesie
		postop.:  Verlauf:  aktuell:	Prämedikation:  postop. Analgesie:
		postop.:  Verlauf:  aktuell:	Prämedikation:  postop. Analgesie:

## 10.3 Standards im Bereich HNO

2016/17

## Standards im Bereich HNO

In begründeten Fällen kann / darf nach Rücksprache mit dem Bereichsleiter davon abgewichen werden  
Fremdblutbedarf: s. Bedarfskatalog

OP	OP-Risiko	Vorgesehene Anästhesiemaßnahmen	Narkoseführung
Adenotomie	Gering	ITN	Standard, kein Fentanyl
Tonsillektomie	Gering	ITN	Standard
Parazentese + Paukenröhrcheneinlage	Gering	LAMA	Standard, kein Fentanyl
Septorhinoplastik	Gering	ITN, Rachen tamponade	Standard
Septumplastik, Muschelreduktion	Gering	ITN, Rachen tamponade	Standard
Endonasale Nasennebenhöhlenoperation	Gering	ITN, Rachen tamponade	Standard
Tränenwegsoperation	Gering	ITN, Rachen tamponade	Standard, kein Fentanyl
Panendoskopie (= Mikrolaryngoskopie, Oesophagoskopie, Hypopharyngoskopie, Epipharyngoskopie, Bronchoskopie)	Gering	ITN	Standard, kein Fentanyl
MLS	Gering	ITN	Standard, kein Fentanyl
Laser-OP* Larynx, Oropharynx	Mittel	ITN	Standard, kein Fentanyl
Tympanoplastik, Stapesplastik	Gering	LAMA	Standard
Cochlea Implantat	Gering	LAMA	Standard
Mastoidektomie	Mittel	LAMA	Standard
Lymphknotenexstirpation, SND einseitig	Gering	LAMA	Standard
Exstirpation med. + lat. Halszyste, - lipom	Gering	LAMA	Standard
Parotidektomie	Mittel	LAMA	Standard
Exstirpation Gl. Submandibularis	Mittel	LAMA	Standard
Kehlkopfteilresektion (mit Tracheotomie)	Mittel	ITN/Art/ > 2 Venenzugänge/DK	Standard, Desfluran
Laryngektomie	Hoch	ITN/Art/ > 2 Venenzugänge/DK	Standard, Desfluran
Nack dissektion bds. (RND), Radialis Pm Lappen	Mittel	ITN/Art/ > 2 Venenzugänge/DK (ZYK)	Standard, Desfluran
Konv. Karzinomresektion Oropharynx	Hoch	ITN/Art/ > 2 Venenzugänge/DK	Standard, Desfluran
Extranasale und endonasale Nasennebenhöhlen-Operation (= laterale Rhinotomie; osteopl. Stirnhöhlen-OP, Orbita)	Mittel	ITN	Standard
OP Haut, Gesichtsschädel (kleine Hauttumore, kleine plastische Eingriffe)	Gering	LAMA	Standard
Frakturversorgung Mittelgesicht	Mittel	ITN, Rachen tamponade	Standard
Nasenbeinaufrichtung	Gering	ITN, Rachen tamponade	Standard, kein Fentanyl
Tracheotomie (bei Lufnot, elektiv)	Mittel	ITN	Standard
Angiome, AVM (Laser*, offene Resektion)	Mittel-Hoch	ITN/Art/ > 2 Venenzugänge/DK (ZYK, TEE, CellSaver)	Standard, Desfluran

**Standardmonitoring:** EKG-3, NIBD, SaO<sub>2</sub>, BIS, TOF  
**Standardanästhesie:** Fentanyl, Propofol (+40mg Lidocain), Mivacurium  
 Remifentanyl- & Propofol-Perfusor

Venenpunktion: nach Kalteanästhesie  
 Standard Tubus ID: M 8,0; F 7,0; MLS 6,5; i.d.P. II. Mundwinkel  
 PONV-Prophylaxe nach PONV-SOP (Prednisolon ersetzt Dexamethason)

**postoperative Analgesie:** 40mg Parecoxib, sofern kein Etoricoxib zur  
 Prämedikation gegeben, ggf. + 2,5g Metamizol  
 bei Kindern: 0,5mg/kg KG Parecoxib, ggf. + 25mg/kg Metamizol

\*Bei Tubusbrand: 1 Lösversuch,  
 dann erst Tubus entfernen. Re-

bei sehr hohem

bei  
 göltig bis 31.12.2017

Eberhart

## 10.4 Schmerzkonzept der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

2016 / 2017

### Schmerzkonzept der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenklinik

Erstellt in Zusammenarbeit mit der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Eingriffe	Basistherapie - Stufe I -	Zusätzlich bei anhaltenden Schmerzen (NRS in Ruhe > 3) + Info an Arzt - Stufe II -	Zusätzlich bei Bedarf (NRS bei Belastung > 5) + Info an Arzt - Stufe III -
Tonsillektomie, AT, PC, MLS, Panendo, LK-Exstirpation, ND, Speicheldrüsen-OP	Arcoxia® 1x 90 mg#	Metamizol 4x 40 Tr.  Metamizol 4x 40 Tropfen	Sevredol® 10 mg p.o. oder falls oral nicht möglich Dipidolor® 7,5 mg als Kurzinfusion***
Nasen-/NNH-OP, Tympanoplastik	Arcoxia® 1x 90 mg#	Metamizol 4x 40 Tropfen	Oxycodon 10 mg 2x 1 Retard-Tabl. p.o. (ggf. steigern auf 2x 20mg, 2x 30mg*)
Laryngektomie, große Tumor-Operationen, Schluckstörungen	Arcoxia® 1x 90 mg#	Metamizol 4x 40 Tropfen	MST 20 Retardgranulat 2x tgl
			Oramorph® 10 (30/100mg)/ oder falls oral nicht möglich Dipidolor® 7,5 mg als Kurzinfusion***

\* falls unter der vorgegebenen Dosierung weiterhin Schmerzen von > 3 NRS bestehen, kann die Dosierung stufenweise gesteigert werden.

\*\* bei Schluckstörungen, Übelkeit, Erbrechen, enteraler Nahrungskarenz ist die intravenöse Applikationsform möglich.

\*\*\* Kurzinfusion: 100 ml NaCl 0,9% + Wirksubstanz in 20-30 Minuten über sicher liegenden intravenösen Zugang infundieren.

# wenn keine p.o.-Gabe möglich: Dynastat 40 mg i.v. (max. 2 x tgl.)

• Analgetische Medikation ist meist schon unmittelbar postoperativ in oraler Form möglich

• Sevredol® / Oramorph® bis 5 mal täglich 10 (-20 mg), ab 40 mg Sevredol® / Oramorph® pro Tag Dosissteigerung von Oxygesic® (Targin®) / Durogesic SMA T® auf die nächste Stufe

Erstellt: 25.01.2016	Geprüft: 30.01.2016	Freigabe: 01.02.2016	gültig bis: 31.12.2017
Gez.: Prof. Dr. L. Eberhart, Prof. Dr. S. Wiegand	Gez.: Dr. T. Neubert, Dr. A. Kussin	Gez.: Prof. Dr. A. Teymoortash, Prof. Dr. H. Wulf	



## **10.5 Verzeichnis akademischer Lehrer**

### **Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg:**

Adamkiewicz, Bartsch, Bauer, Baum, Becker, Cordes, Czubayko, Dannlowski, Daut, Del Rey, Dettmeyer, Eberhart, Eikmann, Ellenrieder, Feuser, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Geks, Görg, Gress, Grundmann, Hegele, Hertl, , Hilt, Hofmann, Hoyer, Kann, Kill, Kinscherf, Kircher, Klose, Köhler, König, Koolman, Krüger, Kruse, Lill, Lohoff, Lüers, Maier, Moll, Müller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Oertel, Olbert, Oliver, Pagenstecher, Plant, Preisig- Müller, Renz, Richter, Riera- Knorrenschild, Röhm, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schierl, Schneider, Schütz, Sekundo, Stief, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wrocklage, Wulf, Zemlin.

## **10.6 Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Leopold Eberhart für die Überlassung des Themas sowie die stets zügige Korrektur meiner Arbeit herzlich bedanken.

Mein Dank geht auch an Dr. med. Christian Arndt für den Entwurf der Microsoft-Access-Datenbank.

Ich möchte mich an dieser Stelle bei den Teams der Stationen 121 sowie 231 des Universitätsklinikums Marburg bedanken – durch sie erhielt ich jederzeit Unterstützung bei der Erhebung der Daten.

Mein besonderer Dank geht natürlich auch an meine Familie, die Zeit meines Lebens jederzeit für mich da ist und ohne die der Weg bis hierhin nicht möglich gewesen wäre.

Danke auch an alle nicht namentlich genannten Personen für die Unterstützung in dieser Zeit.